



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**CONTRIBUIÇÃO AO DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA DISFUNÇÃO
COGNITIVA CANINA**

LILIANE NARCISO PANTOJA

Sob a orientação do Professor Doutor
João Telhado Pereira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de Concentração em Ciências Clínicas

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2010

636.7

P198c

T

Pantoja, Liliane Narciso, 1982-

Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção Cognitiva Canina/ Liliane Narciso Pantoja - 2010.

54 f.: il.

Orientador: João Telhado Pereira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária.

Bibliografia: f. 38-41.

1. Cão - Teses. 2. Envelhecimento - Teses. I. Pereira, João Telhado, 1960-. II. Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço sobretudo à Deus, bem como aos benfeitores, mentores e amigos que encontram-se ao Seu lado, por terem me dado tudo o que me foi necessário para que eu chegasse até esta etapa da jornada.

Agradeço à minha família e aos meus amigos, por toda torcida e apoio que me deram ao longo do caminho.

Em especial à minha querida companheira de jornada Analu, por todo carinho, incentivo, apoio e compreensão por todo o tempo em que esteve presente na minha vida, em especial nos momentos mais difíceis desta caminhada do Mestrado.

Ao meu orientador João Telhado, bem como aos demais professores do curso de mestrado, por todos os ensinamentos e ajuda que me deram ao longo deste curso.

Em especial aos professores Paulo Botteon, por toda a ajuda com a estatística do presente trabalho e Rita de Cássia Botteon, por toda ajuda na formulação inicial de idéias que levaram à presente dissertação.

Ao querido colega de mestrado Leandro Nogueira e Silva, por todos os artigos que me ajudou a conseguir e por todas as vezes que cuidou sozinho do Setor de Comportamento Animal do HVPA – UFRRJ enquanto eu cuidava da dissertação.

Aos demais colegas de mestrado, bem como a todos os colegas de profissão e demais pessoas que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

À todos os animais que já estiveram e que hoje estão presentes em minha vida, me ensinando a amá-los e respeitá-los cada dia mais e me incentivando a continuar trilhando os passos desta bela mas nem sempre fácil profissão. Este trabalho é dedicado à eles, na esperança de que possa de alguma forma contribuir para sua qualidade de vida e bem estar.

RESUMO

PANTOJA, Liliane Narciso. **Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção Cognitiva Canina**. 2010. 54p Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2010.

O aumento na expectativa de vida dos cães de companhia vem trazendo novos desafios à medicina veterinária. Dentre eles, encontra-se a dificuldade na diferenciação do envelhecimento normal e patológico. Uma das principais alterações comportamentais encontrada em cães idosos e associada a um envelhecimento patológico consiste na **disfunção cognitiva canina** (DCC), decorrente de alterações neurodegenerativas similares às encontradas na doença de Alzheimer (DA) em humanos, e caracterizada por alterações na orientação, interação social-ambiental, ciclo de sono-vigília, treinamento higiênico e outras atividades realizadas pelo cão. Há grande dificuldade no diagnóstico da DCC, uma vez que não há marcadores biológicos nem testes considerados padrão ouro, o mesmo ocorrendo em relação à DA. Com isso, há grande divergência entre a prevalência de casos de DCC relatada por diferentes autores e, até o presente, não foram encontrados estudos publicados sobre este assunto na literatura brasileira. Por isso, o presente trabalho buscou desenvolver um questionário de simples aplicação clínica para diagnóstico sintomatológico de DCC para estimativa do número de casos em uma amostra de cães idosos, correlacionando os resultados obtidos com a escala DCARI (Distúrbios Cognitivos e Afetivos Relacionados à Idade), já previamente submetida a uma correlação entre seus resultados e achados histopatológicos. Além disso, buscou-se estudar a possível influência de diversos fatores na ocorrência de sinais de DCC, o quanto os sinais de DCC atrapalham na convivência dos cães com seus proprietários e o quanto estes estão dispostos a tratar seus animais. Houve correlação significativa entre os resultados dos dois questionários. Houve 37,66% de casos sugestivos de DCC na amostra de 77 cães idosos incluídos no estudo. Os fatores significativamente associados à ocorrência de sinais de DCC foram: aumento da idade, ocorrência de doenças concomitantes, convivência com outros animais na mesma casa (incluindo cães) e castração em machos. A percepção dos proprietários do quanto os sinais de DCC atrapalham na convivência com os cães foi variável, mas a maioria deles mostrou-se disposta a tratar os cães, mesmo que por toda a vida do animal. O questionário elaborado revelou-se de fácil aplicação e capaz de fornecer informações relevantes para o diagnóstico presuntivo de DCC. O percentual de cães afetados, o relato de diversos proprietários de que os sinais de DCC atrapalham na convivência com seus cães e sua disposição em tratá-los ressaltam a importância da conscientização de proprietários e veterinários para a ocorrência desta condição de envelhecimento patológica e a necessidade de buscar de mais informações acerca deste assunto, através de estudos mais aprofundados.

Palavras-chave: cães, disfunção cognitiva, envelhecimento

ABSTRACT

PANTOJA, Liliane Narciso. **Contribution to Clinical Diagnosis of Canine Cognitive Dysfunction**. 2010. 54p Dissertation (Master's Degree in Veterinary Medicine, Clinical Sciences). Veterinary Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2010.

The increase in life expectation in companion dogs is bringing new challenges to veterinary medicine. One of them is the difficulty in differentiating normal from pathological aging. One of the main behavioral changes found in old dogs that is associated with pathological aging is **canine cognitive dysfunction** (CCD), resulting from neurodegenerative changes similar to the ones found in Alzheimer's disease (AD) in humans, and characterized by changes in orientation, social and environmental interaction, sleep-wake cycle, house training and other activities. There is great difficulty to diagnose CCD, once there are no biological markers nor standardized tests, the same found with AD. As a consequence, there is great variability concerning the prevalence of CCD described by different authors and, so far, no brazilian studies were found about this subject. Therefore, the objectives of the present study were to develop a questionnaire easy to use in clinical environments for the clinical diagnosis of CCD, to estimate de number of cases in an elderly dog sample, to correlate the results found with results obtained with ARCAD scale (Age-Related Cognitive and Affective Disorders), that has previously had its results compared with histopathological findings. Besides, we studied the possible influence of several factors in the occurrence of CCD signs, how these signs interfered in the relationship between dogs and owners and how far were these owners willingness to treat these dogs. There was a significant correlation between the results of the two questionnaires. We found that 37,66% of the 77 old dogs included in the study had signs of CCD. The factors significantly associated with the occurrence of signs of CCD were: increased age, concomitant diseases, presence of other animals in the house (including dogs) and male castration. The perception of owners of how CCD signs affected the relationship with their dogs was variable, however most of them were willing to treat their dogs, even if this treatment was for the rest or their lives. The percentual of dogs affected, the worsening of the relationship with the dogs reported by several owners and their s willingness to treat their dogs show the importance of making veterinarians and owners aware of this pathological aging condition and the necessity of searching more information about this subject, through other studies.

Keywords: dogs, cognitive dysfunction, aging

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1 Caracterização do Envelhecimento	8
2.2 Caracterização da Disfunção Cognitiva Canina (DCC)	8
2.3 Neuropatologia	12
2.4 Diagnóstico	16
2.4.1 Diagnóstico de disfunção cognitiva em humanos	16
2.4.2 Diagnóstico de disfunção cognitiva em cães	17
2.4.3 Diagnóstico diferencial	21
2.5 Tratamento	21
2.6 Outras considerações	25
3 METODOLOGIA	27
3.1 Tipo de Abordagem e População Estudada	27
3.2 Questionários	27
3.3 Avaliação dos Dados	27
3.4 Análise Estatística	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Resultados Gerais	29
4.2 Cães sem Sinais de DCC	29
4.3 Cães com Sinais de DCC	30
4.3.1 Cães com sinais de DCC leve (alterações em uma categoria)	30
4.3.2 Cães com sinais de DCC severa (alterações em duas ou mais categorias)	31
4.4 Correlação entre os Questionários	31
4.5 Fatores Contribuintes para Ocorrência de Sinais Sugestivos de DCC	31
5 DISCUSSÃO	33
6 CONCLUSÕES	36
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
8 ANEXOS	42
ANEXO A – Questionário 1	43
ANEXO B – Questionário 2	46
ANEXO C - Atribuição de pontos do questionário 2, de acordo com a opção assinalada	48
ANEXO D - Quadro 1 - Resultados gerais	50
ANEXO E - Quadro 2 – Resultados obtidos com os questionários 1 e 2	52
ANEXO F - Quadro 3 – Cães com doenças previamente diagnosticadas, recebendo ou não tratamento, e sua relação com a ocorrência de sinais de disfunção cognitiva canina (DCC)	54

1 INTRODUÇÃO

As alterações de comportamento em animais idosos que durante muito tempo foram consideradas como normais, são agora reconhecidas como mórbidas. A linha tênue que existe entre o que é natural e o que é mórbido no envelhecimento animal é uma das fronteiras do conhecimento médico veterinário que ainda precisa ser desbravada.

Dentre os distúrbios comportamentais identificados em cães idosos, muitos são decorrentes da disfunção cognitiva canina (DCC), caracterizada por processos neurodegenerativos no cérebro, similares aos observados em pacientes humanos com doença de Alzheimer (DA), sendo a DCC indicada como o modelo animal mais próximo da DA. Assim como nos humanos, os pacientes caninos com DCC evoluem para a total perda de contato com o meio que os cerca. A não detecção do problema desde os primeiros estágios limita as possibilidades terapêuticas para retardar o processo, além de ter como consequência a deterioração da relação humano-animal, o que culmina em muitos casos com o descarte do cão.

Um dos grandes problemas da DCC é o seu diagnóstico, que semelhante à DA é difícil de estabelecer de forma precoce e precisa, sendo feito por exclusão de outros quadros mórbidos que podem afetar o desempenho cognitivo do paciente. O diagnóstico definitivo só é possível através do exame histopatológico do tecido cerebral (obtido por biópsia ou post-mortem).

As tentativas de se obter um diagnóstico in vivo da DCC têm seguido duas grandes linhas de pesquisa baseadas no uso de questionários com listas de sinais clínicos ou na realização de testes cognitivos. Os testes cognitivos se mostram impraticáveis no ambiente clínico, sendo reservados ao ambiente experimental, em estudos realizados em colônias de cães, em geral da raça Beagle. Os questionários têm sido o método preferencial de diagnóstico no dia a dia clínico veterinário, mesmo com todas as deficiências inerentes ao método, que resultam na discordância, entre os autores, quanto à prevalência da DCC na população canina idosa.

Diante da disponibilidade de dados de prevalência de DCC apenas em literatura estrangeira e da percepção de casos sugestivos de DCC na rotina clínica comportamental veterinária do HVPA da UFRRJ através da avaliação clínica e por vezes do relato espontâneo de proprietários de animais idosos, surgiu o interesse por um estudo da ocorrência de casos sugestivos de DCC nos cães idosos que tem contato com nossa equipe.

Os objetivos do presente trabalho são:

- 1- Desenvolver um questionário para o diagnóstico da DCC de fácil aplicação na rotina clínica e adaptado à realidade brasileira;
- 2- Avaliar a frequência de casos sugestivos de DCC em uma amostra de cães com idade a partir de 8 anos por meio de questionários de checagem de sinais clínicos;
- 3- Avaliar o grau de associação entre os resultados obtidos em diferentes tipos de questionários usados no diagnóstico da DCC.
- 4- Avaliar possíveis fatores que colaboram para a ocorrência da DCC;
- 5- Avaliar a percepção dos proprietários quanto às alterações na convivência com cães com sinais sugestivos de DCC, bem como a disponibilidade dos proprietários para tratar estes animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caracterização do Envelhecimento

Devido aos avanços nos cuidados médicos, nutrição e ao aumento de cuidados por parte dos proprietários de animais de companhia nos últimos anos, tem-se observado um aumento na expectativa de vida destes animais (NEILSON et al., 2001). Com isso, novos desafios médicos vem surgindo para os veterinários e cuidadores de animais idosos (FRANK, 2002). Dentre estes desafios, está a dificuldade na diferenciação do envelhecimento normal e patológico por veterinários e médicos que cuidam de pacientes geriátricos (HEAD, 2001).

O envelhecimento consiste em um processo biológico complexo caracterizado por modificações progressivas nos tecidos e células do organismo, levando a uma perda gradual da capacidade adaptativa (OSELLA et al., 2007).

Os cães são considerados idosos a partir dos 8 anos de idade, baseando-se em evidências da redução da função cerebrovascular a partir desta idade (HEAD, 2001). Porém, se levarmos em conta o porte e a raça, esta definição pode variar (HEAD, 2001), considerando-se idosos cães a partir de 5 anos de idade (raças grandes e gigantes) ou a partir de 7 anos de idade (raças pequenas ou médias) (FREITAS et al., 2006).

Com o envelhecimento, diversas alterações podem ser encontradas, como: redução gradual de todas as funções fisiológicas (metabolismo, secreção de hormônios, nível de atividade), redução na capacidade de aprendizado e memória, diminuição da competência imune (com conseqüente aumento da predisposição para doenças infecciosas e neoplásicas), alterações degenerativas em vários sistemas (cardiovascular, músculo-esquelético, visual, auditivo, renal) e problemas comportamentais (NEILSON et al., 2001; FREITAS et al., 2006; OSELLA et al., 2007).

2.2 Caracterização da Disfunção Cognitiva Canina (DCC)

Muitos dos problemas comportamentais encontrados nos animais idosos são decorrentes de alterações degenerativas do sistema nervoso central, resultando em alterações de memória e aprendizado (NEILSON et al., 2001). Um dos principais problemas comportamentais que se enquadram nesta categoria é a **disfunção cognitiva canina (DCC)**, uma desordem neurodegenerativa progressiva caracterizada por mudanças comportamentais com deterioração gradual de funções cognitivas, que não podem ser atribuídas completamente a condições médicas ou às disfunções sensoriais/motoras relacionadas ao envelhecimento (RUEHL; HART, 1998; FRANK, 2002; LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al., 2005). Assim, um sério comprometimento dos processos cognitivos deve ser distinguido de um leve decréscimo na atividade psicomotora, podendo ser considerado como “envelhecimento patológico” (OSELLA et al., 2007).

A DCC assemelha-se ao que ocorre na doença de Alzheimer (DA) em humanos, caracterizada por perda gradual da memória, redução na habilidade para realizar tarefas rotineiras, desorientação, dificuldade de aprendizado, perda de habilidades da linguagem, capacidade de julgamento, habilidade de planejar e alterações de personalidade (INGRAM; WILLIAMS, 2002). Uma leve disfunção cognitiva em humanos é considerada um estágio transitório entre o envelhecimento bem sucedido e a demência, portanto pacientes nesta categoria devem ser alvo de uma intervenção precoce, devido à possibilidade de um melhor prognóstico (OSELLA et al., 2007).

O termo cognição refere-se aos processos mentais como memória, aprendizado, consciência, tomada de decisão e percepção, que não podem ser mensurados diretamente (RUEHL; HART, 1998; FRANK, 2002; HEIBLUM et al., 2006). A cognição permite ao animal, através dos sentidos, obter informações sobre o ambiente, processar, reter e decidir sobre como agir (SHETTLEWORTH, 2001; FRANK, 2002). Pode-se dizer ainda que a cognição refere-se a associações complexas que permitem ao animal apresentar respostas a partir de abstrações baseadas em aprendizados anteriores, ou seja, uma nova resposta é apresentada sem ser resultado de um reforço direto (NEILSON et al., 2001). Os processos cognitivos têm um papel importante na escolha dos parceiros, busca de alimentos e muitos outros comportamentos (SHETTLEWORTH, 2001). Comportamentos que envolvem orientação espacial, memória, aprendizado, treinamento higiênico, reconhecimento e reação aos familiares são manifestações externas de cognição (RUEHL; HART, 1998) que podem ser avaliadas objetivamente.

O córtex pré-frontal é fundamental para um bom funcionamento da parte cognitiva, sendo necessário para o aprendizado de tarefas que requerem o uso da memória de trabalho. Em cães e humanos, sabe-se que esta área cerebral só completa seu desenvolvimento após o nascimento, o que faz com que filhotes e crianças tenham mais dificuldades em aprender tarefas que exijam uma resposta com atraso (“delayed response”) (STUDZINSKI et al., 2006).

De acordo com a variabilidade de performance cognitiva de cães idosos, estes animais podem ser classificados como cognitivamente não afetados, levemente afetados ou severamente afetados, assemelhando-se à classificação utilizada para humanos como envelhecimento bem sucedido, leve disfunção cognitiva e demência, respectivamente (HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002; LANDSBERG, 2005). Em alguns casos, as alterações cognitivas nos cães podem ser tão severas a ponto de fazer com que se tornem incapazes de exercer sua função como animal de companhia de forma adequada (CUMMINGS et al., 1996).

Os sinais clínicos de DCC refletem déficits de memória e aprendizado, sendo agrupados em quatro categorias: desorientação, mudanças na interação social e ambiental, mudanças no ciclo de sono/vigília e perda do treinamento higiênico (HEAD, 2001; FRANK, 2002; HEATH, 2004; LANDSBERG et al., 2005). Dentre os sinais de **desorientação**, há relatos de cães que se perdem dentro de sua própria casa ou quintal, olham fixo no espaço, ficam presos em quinas, vão para a porta errada ou o lado errado da porta na hora de sair, andam sem propósito aparente. As **mudanças na interação social e ambiental** incluem redução na frequência e/ou intensidade da interação do cão com os membros da família e não reconhecimento de membros da família (FRANK, 2002). Diversos proprietários relatam uma diminuição da afetividade nos cães idosos (HEAD et al., 1997). As **mudanças no ciclo de sono / vigília** ficam aparentes em cães que passam a dormir mais durante o dia e ficar acordados à noite, podendo chorar, vocalizar, vagar, arranhar o chão e até mesmo acordar os proprietários. Os sinais de **perda de treinamento higiênico** incluem urinar / defecar em locais inapropriados, mesmo na presença dos proprietários, sem ter havido mudanças no ambiente nem haver problemas médicos que justifiquem o comportamento (CUMMINGS et al., 1996; FRANK, 2002). As alterações no ciclo de sono/vigília são as mais difíceis de serem relacionadas a déficits na memória ou aprendizado, porém são também observadas em humanos com DA e sugere-se que sejam decorrentes de uma ruptura no ciclo circadiano (NEILSON et al., 2001). Alguns autores consideram ainda uma quinta categoria, que seria redução nas atividades (HEAD et al., 1997; RUEHL; HART, 1998; LANDSBERG et al., 2005). Desta forma, em alguns casos usa-se o acrônimo **DISHA** para descrever as categorias da DCC (**D**isorientation, **I**nteractions with people and other pets, **S**leep-wake cycle

alterations, **H**ouse soiling, altered Activity level) (LANDSBERG, 2005), que em português poderia ser substituído por **DISTA** (**D**esorientação, mudanças na **I**nteração com o proprietário ou outros animais, alterações no ciclo de **S**ono-vigília, perda do **T**reinamento higiênico, alterações no nível de **A**tividades). Outros sinais que podem ocorrer incluem aumento da ansiedade, alterações de apetite, redução nos cuidados com a higiene, aumento da vocalização / latidos, intolerância ao exercício, dificuldade para subir escadas, aumento da irritabilidade, surgimento de novos medos e fobias e comportamentos destrutivos (FRANK, 2002; LANDSBERG, 2005). Todavia, isto está longe de ser uma lista completa dos sinais clínicos que podem estar associados com envelhecimento cerebral (LANDSBERG et al., 2005).

Em um estudo realizado por Siwak et al. (2001), observou-se diferenças no comportamento exploratório e locomotor ao serem comparados cães jovens, cães idosos sem alterações cognitivas e cães com DCC. Estes comportamentos parecem depender de uma integridade do circuito pré-frontal córtico-estriatal-palidal e de conexões entre os lobos frontais e o cerebelo, que podem estar danificados em cães com DCC, levando a uma ruptura dos mecanismos de controle normal do comportamento. Em apoio à esta hipótese, os cães com DCC apresentaram maiores níveis de atividade que os demais cães idosos, porém de forma aleatória e não direcionada, tendendo a comportamentos estereotipados, com perda de comportamentos exploratórios mesmo frente à novos estímulos (brinquedos, pessoas). Comportamentos não direcionados e estereotipados podem ser resultantes de deficiências no funcionamento dos sistemas cerebrais acima mencionados. Os cães com DCC apresentaram ainda um maior tempo de reação ao seu reflexo no espelho, similar ao que ocorre em humanos com graus avançados de DA, em que os pacientes são incapazes de reconhecerem a si mesmos no espelho, supostamente devido a uma degeneração acentuada do lobo frontal direito, que pode ser o mesmo mecanismo encontrado nos cães. Cães idosos sem alterações cognitivas apresentaram menores níveis de atividade que os cães jovens, possivelmente pela redução esperada da força, resistência e coordenação que ocorre com o envelhecimento, porém apresentaram respostas similares quando expostos à novos estímulos, apenas com menor intensidade. Acredita-se que esta menor intensidade se deva ao fato dos cães mais velhos terem mais experiência com estímulos novos, ocorrendo um processo de dessensibilização ao longo da vida.

Um decréscimo no comportamento exploratório e locomotor relacionado à idade foi também relatado em gatos, ratos e camundongos (HEAD et al., 1997). Todavia, no estudo realizado por Head et al. (1997) fatores como raça, genética, condições de criação e estrutura física pareceram exercer influência sobre estes comportamentos em cães idosos.

Na medicina humana, tem-se observado a ocorrência de sinais motores em pacientes com disfunção cognitiva leve e também com Alzheimer, incluindo rigidez, instabilidade postural, letargia e, raramente, tremores. Estes sinais foram correlacionados com um aumento no risco de desenvolvimento de DA e um pior prognóstico em pacientes com DA já estabelecida. Em um estudo piloto realizado com 21 cães (GOLINI et al., 2009), observou-se que a ocorrência de anormalidades neurológicas em cães idosos com sinais de DCC foi quase duas vezes maior do que em cães cognitivamente normais. Estas alterações foram identificadas em 9 cães, havendo principalmente o envolvimento de neurônio motor inferior (redução de reflexos, diminuição da propriocepção) e tremores posturais em membros pélvicos, com apenas 1 cão apresentando comprometimento de função do V par de nervos cranianos.

Apesar da DCC só ter sido caracterizada recentemente (RUEHL; HART, 1998), um estudo realizado nos anos 80, citado por Frank (2002), já demonstrava que as queixas principais de proprietários de cães idosos eram comportamentos destrutivos, vocalização excessiva e urinar / defecar em locais inapropriados, alterações diagnosticadas na época como “ansiedade de separação de início em idade avançada” ou “perda do treinamento higiênico”.

Hoje reconhece-se que estes animais poderiam apresentar na verdade sinais de DCC. A condição descrita por alguns autores como “depressão involutiva” tem também diversas características clínicas comuns à DCC (FRANK, 2002). O que ocorre é que a abordagem européia para alterações comportamentais em animais é diferente da escola americana, e desta forma, as alterações comportamentais que ocorrem em cães idosos, segundo a abordagem européia, são descritas como: hiperagressividade em cães idosos, síndrome confusional de cães idosos, e distúrbios tímicos de cães idosos (depressão involutiva ou distímia). Destas, a que mais se assemelha à DCC é a síndrome confusional de cães idosos, porém as outras alterações incluem sinais que podem ser comuns à DCC, como perda do treinamento higiênico, alterações nas interações sociais e distúrbios do sono nos distúrbios tímicos e aumento na frequência de comportamentos agressivos na hiperagressividade em cães idosos (LANDSBERG et al., 2005). Assim sendo, estas alterações devem ser avaliadas criteriosamente, observando-se todos os sinais manifestados para uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

É difícil determinar em que idade o cão começa a manifestar os sinais de disfunção cognitiva, porém alguns estudos demonstram que mais de 50% dos cães com idade superior a 11 anos têm pelo menos um sinal de declínio cognitivo (LANDSBERG et al., 2005). Em um estudo citado por Cummins et al. (1996), realizado com cães de 7 a 19 anos de idade, observou-se que alterações na parte cognitiva eram raras em cães com idade inferior a 9 anos, porém a maioria dos cães com idade mais avançada apresentaram diversas alterações, com 46% tendo 11 ou mais parâmetros alterados em uma avaliação de 15 itens. Em um outro estudo, realizado por Neilson et al. (2001), com 180 cães, a percentagem de cães com 11 – 12 anos com sinais de disfunção cognitiva foi de 27,5%, enquanto que a de cães com 15 – 16 anos foi de 67%. Neste estudo ainda é citado que cães com sinais de disfunção cognitiva reavaliados dentro de um período de 6 a 18 meses tiveram piora significativa da sua condição (NEILSON et al., 2001), demonstrando que a prevalência da DCC aumenta com o avançar dos anos, sendo a expectativa de vida após o diagnóstico de cerca de 1,5 a 2 anos (RUEHL; HART, 1998; HEIBLUM et al., 2006).

Em um estudo mais recente, realizado por Azkona et al. (2009), através de entrevistas telefônicas à proprietários de cães idosos, dos 325 cães com idades entre 9 e 17 anos, 22,5% apresentaram sinais sugestivos de DCC, sendo 14,1% com DCC leve (alterações em uma categoria), 6,2% com DCC moderada (alterações em duas categorias) e 2,2% com DCC severa (alterações em três ou quatro categorias). As principais categorias em que houve alterações foram interações sociais e treinamento higiênico e aprendizado, com 37,7% cada. Houve aumento no percentual de casos de DCC e de casos mais severos conforme o avançar da idade, com 14,8% dos cães com idade de 9 a 11 anos afetados (nenhum deles com DCC severa), aumentando para 29,5% dos cães com idades entre 12 e 14 anos (3,3% com DCC severa) e finalmente para 47,6% dos cães entre 15 e 17 anos de idade (14,3% com DCC severa). Neste estudo houve também diferença com relação ao sexo dos animais que apresentaram DCC, sendo as fêmeas significativamente mais afetadas, principalmente as ovariectomizadas, sugerindo uma influência hormonal nas funções cognitivas. No caso dos machos, apesar do número de animais castrados com DCC ter sido percentualmente maior (26,3% castrados x 13,4% inteiros), a diferença não foi estatisticamente significativa.

Enquanto o diagnóstico clínico em cães de companhia pode não ser viável em idade inferior a 11 anos, cães que recebem treinamento para tarefas específicas, como cães-guia de cegos, cães de *agility* e cães que auxiliam na detecção de bombas podem ter um declínio cognitivo percebido muito mais precocemente (LANDSBERG, 2005). Apesar dos cães de raças grandes / gigantes terem uma expectativa de vida menor, possivelmente em decorrência de um envelhecimento mais rápido dos sistemas cardiovascular, músculo-esquelético e

endócrino, não parece haver uma progressão mais rápida dos sinais de DCC nestes animais (NEILSON et al., 2001).

Muitos proprietários encontram grandes dificuldades em lidar com cães com sinais de DCC, especialmente quando as alterações comportamentais envolvem a perda do treinamento higiênico ou o despertar noturno, ou ainda no caso de alterações capazes de transformar uma relação antes próxima e positiva em uma relação mais distante ou até negativa. Com isso, os laços entre cão-proprietário podem ficar enfraquecidos ou até se romperem (LANDSBERG, 2005). Um agravante é que muitos proprietários não discutem o aparecimento de alterações comportamentais em seus cães idosos com os veterinários por acreditarem que estas alterações são aspectos indesejáveis porém intratáveis do envelhecimento, o que faz com que muitas vezes a prevalência da DCC na população de cães idosos seja subestimada (OSELLA et al., 2007; AZKONA et al., 2009). Estas informações ressaltam a importância da busca de maiores informações acerca desse assunto. Assim, a DCC deixará de ser considerada uma alteração normal no envelhecimento e passará a ser vista como uma condição patológica (FRANK, 2002) para a qual devemos procurar terapias eficazes.

2.3 Neuropatologia

Diversas alterações degenerativas que ocorrem no cérebro de cães idosos podem se associar aos sinais comportamentais da síndrome de disfunção cognitiva, mas uma relação de causa e efeito clara com a síndrome clínica ainda não foi estabelecida (LANDSBERG et al., 2005). Estudos vêm sendo realizados para elucidar os mecanismos cerebrais envolvidos no surgimento da DCC (HEAD, 2001). Uma outra razão que tem levado a um aumento nos estudos dos processos de envelhecimento canino, incluindo a DCC, é o esforço que tem sido empregado no desenvolvimento de diversos modelos de envelhecimento de mamíferos para permitir a investigação dos mecanismos e doenças crônicas decorrentes deste processo, bem como a avaliação e desenvolvimento de possíveis intervenções (INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Com os estudos realizados até o presente, apenas sabe-se que a DCC se manifesta devido a uma série de alterações físicas e químicas que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento (HEIBLUM et al., 2006), incluindo alterações em neurônios, neurotransmissores, no metabolismo, na parte vascular e na bioquímica cerebral (NEILSON et al., 2001), como: fibrose das meninges cerebrais, calcificação meníngea, desmielinização, lipofuscinose, aumento no tamanho e no número de células gliais, redução do número de neurônios, corpúsculos apoptóticos, degeneração axonal, grânulos contendo ubiquitina na substância branca, alterações vasculares e dilatação dos ventrículos por atrofia do córtex (CUMMINGS et al., 1996; RUEHL; HART, 1998; BORRÀS et al., 1999; LANDSBERG et al., 2005; HEIBLUM et al., 2006).

A deposição de substância beta-amilóide é a alteração mais significativa nos cães com DCC, podendo levar à formação de placas (RUEHL; HART, 1998; HEIBLUM et al., 2006), que possuem correlação positiva com a gravidade da doença, ou seja, quanto maior a formação de placas, maior a gravidade da DCC (CUMMINGS et al., 1996; RUEHL; HART, 1998; HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002; LANDSBERG et al., 2005). Os cães naturalmente acumulam beta-amilóide com o avançar da idade (HEAD, 2001). Esta substância é oriunda da quebra de uma proteína conhecida como proteína precursora de amilóide (HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002) e há evidências de que esta produção ocorre dentro dos neurônios, com posterior transporte para o meio extra-celular através dos axônios (CUMMINGS et al., 1996). Há indícios de que o stress e outros estímulos que afetem os neurônios podem causar um aumento na produção da proteína precursora de amilóide, com

conseqüente acúmulo ou alteração no processamento da substância beta-amilóide, que pode formar depósitos e resultar em alterações funcionais dos neurônios (CUMMINGS et al., 1996). Os depósitos ocorrem não apenas nos vasos, mas em diversas áreas do tecido cerebral. Além da deposição em placas, podem ocorrer depósitos de forma difusa (INGRAM; WILLIAMS, 2002). A deposição em diferentes áreas corticais levará a diferentes sinais (LANDSBERG et al., 2005).

A substância beta-amilóide é neurotóxica e pode levar ao comprometimento da função neuronal, dos canais iônicos, dos potenciais sinápticos e do metabolismo neuronal, levando a degeneração sináptica, perda neuronal induzida por apoptose e esgotamento de neurotransmissores (CUMMINGS et al., 1996; RUEHL; HART, 1998; BORRÀS et al., 1999; LANDSBERG et al., 2005). Entretanto, pelas observações de Cummings et al. (1996), a neurotoxicidade da substância beta-amilóide ocorre quando esta se encontra em sua forma pregueada, havendo evidências de que tenha propriedades neurotróficas quando em sua forma solúvel. No estudo de Colle et al. (2000), observou-se que há diferença nas isoformas de beta amilóide (A β) (referentes ao número de aminoácidos que as compõem) presentes nos depósitos em diferentes partes do cérebro canino, sendo os depósitos vasculares compostos da isoforma A β 40 (possivelmente associada à conformação pregueada) e os depósitos no parênquima compostos por A β 42.

Há uma grande semelhança entre humanos com DA e cães no que se refere ao acúmulo de beta-amilóide, a começar pelo fato de que a sequência de aminoácidos é idêntica (COLLE et al., 2000; HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002). A distribuição dos depósitos de substância beta-amilóide em cães idosos é também semelhante ao observado nos cérebros de humanos nos primeiros estágios de DA, ocorrendo com frequência no hipocampo e córtex frontal, que são áreas envolvidas no comportamento cognitivo (NEILSON et al., 2001). Foi observado que o início da deposição de beta-amilóide no córtex pré-frontal do cérebro de Beagles inicia-se por volta dos 8 anos de idade (STUDZINSKI et al., 2006). Posteriormente, ocorrem depósitos no hipocampo ou córtex parietal e, mais tardiamente, no córtex occipital (HEAD, 2001).

Em humanos, vem-se estudando a ocorrência de famílias com manifestação precoce da DA, decorrente de mutações nos cromossomos 1, 14 e 21, levando à uma mutação ou um aumento da expressão da proteína precursora de amilóide. Sugere-se que possa existir uma predisposição genética também à DCC, baseado na similaridade da extensão de depósitos de amilóide em cães de uma mesma ninhada de Beagles (CUMMINGS et al., 1996; HEAD, 2001).

Em relação às alterações neuroanatômicas, podemos citar a redução no volume cortical e dilatação ventricular (CUMMINGS et al., 1996; BORRÀS et al., 1999; HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002). Em humanos idosos, estas alterações foram relacionadas à perda de neurônios corticais (BORRÀS et al., 1999). Nos cães, ainda que não haja estudos suficientes que comprovem esta hipótese, há registros de perda neuronal em áreas neocorticais específicas, redução da árvore dendrítica, gliose astrocítica em diversas áreas e degeneração da substância branca central (INGRAM; WILLIAMS, 2002), além de satelitose e neuronofagia, esta última alteração caracterizando a perda neuronal, sendo encontrada principalmente no córtex frontal e tálamo dorsal (BORRÀS et al., 1999). Há registros também de perda neuronal no córtex frontal, no temporal e no occipital (CUMMINGS et al., 1996). A perda ou reorganização sináptica resultante da perda neuronal pode contribuir para os distúrbios comportamentais observados em cães idosos (CUMMINGS et al., 1996). Cães com mais de 11,5 anos de idade apresentam uma redução de volume total cerebral significativa quando comparados com cães mais jovens (STUDZINSKI et al., 2006). Em um estudo com 20 cães idosos (BORRÀS et al., 1999), 60% deles apresentaram dilatação ventricular.

Encontra-se também espessamento de leptomeninges, com fibrose e áreas de calcificação de meninges e plexo coróide, podendo estas alterações serem benignas, relacionadas à idade e sem repercussões clínicas, porém metaplasia óssea dural da medula espinhal em cães idosos pode induzir à alterações neurológicas em alguns casos (BORRÀS et al., 1999).

Os corpúsculos de poliglucosano, classificados como corpúsculos de Lafora por suas características ultraestruturais, foram um achado frequente nos cérebros de cães idosos estudados (BORRÀS et al., 1999), sendo a sua contribuição para a DCC ainda desconhecida. Entretanto, sugere-se a realização de estudos mais aprofundados, uma vez que uma desordem similar à doença de corpúsculos de Lafora em humanos tem sido descrita em cães jovens, especialmente Beagles, com antecedentes de epilepsia, depressão e sonolência.

Os corpúsculos de ubiquitina foram um achado frequente na substância branca de cérebros de cães idosos estudados (BORRÀS et al., 1999), sendo encontrados por vezes também na substância cinzenta (CUMMINGS et al., 1996), com correlação positiva entre a densidade dos corpúsculos e a idade do cão. Sugere-se uma desordem primária da mielina levando à um aumento no nível de proteínas anormais ou diminuição na taxa de proteólise para justificar a presença destes corpúsculos. A ubiquitina promove a proteólise não lisossomal dependente de ATP, tendo função no reparo do DNA, controle do ciclo celular e respostas ao stress. Grânulos imunorreagentes à ubiquitina ocorrem tanto no envelhecimento normal quanto em doenças como Parkinson, Alzheimer e doenças do neurônio motor em humanos (BORRÀS et al., 1999).

Em relação às alterações gliais, podemos citar a hipertrofia astrocítica e, em menor escala, uma astrocitose, que pode ser uma reação ao dano neuraxonal ou um efeito primário do envelhecimento. Estas alterações foram encontradas principalmente na substância branca (BORRÀS et al., 1999).

Dentre as alterações metabólicas e neuroquímicas, encontramos redução no fluxo sanguíneo cerebral, diminuição no metabolismo cerebral de glicose e diminuição na ligação dos receptores de glutamato, que torna-se uma alteração importante uma vez que a neurotransmissão do glutamato tem sido relacionada a processos de aprendizado e memória (INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Um estudo recente realizado por Pugliese et al. (2005) demonstrou alterações nos níveis de diversas substâncias no líquido de cães idosos com disfunções cognitivas leves e severas, quando comparados à cães jovens. Observou-se maiores níveis de piruvato, lactato e potássio no líquido de cães com disfunções severas, bem como maiores variações nos níveis de glicose, sugerindo uma disfunção do metabolismo oxidativo cerebral de glicose, que pode ser ao menos em parte responsável pela disfunção cognitiva clinicamente observada. Observou-se também maiores níveis de proteínas em animais com disfunções leves e severas, que podem estar relacionados ao processo inflamatório decorrente da presença de placas de beta-amilóide nestes cães, associado a um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica e produção intra-tecal de imunoglobulina do tipo G (IgG) decorrente de processos relacionados ao envelhecimento.

Sugere-se uma correlação entre hipóxia cerebral e DCC em animais idosos, com intensificação do processo neurodegenerativo devido à insuficiência vascular. O cérebro do animal idoso está sujeito à hipóxia nos casos em que há redução do débito cardíaco, anemia, hiperviscosidade sanguínea, hipercoagulabilidade plaquetária e hipertensão (devido a diabetes, nefropatias, insuficiência respiratória). Além disso, o esgotamento colinérgico e um aumento no tônus noradrenérgico também podem comprometer o fluxo sanguíneo cerebral, por um efeito vasoconstrictor (LANDSBERG et al., 2005).

As alterações vasculares e perivasculares podem incluir micro-hemorragias ou infartos em vasos periventriculares e também aterosclerose por fibrose das paredes vasculares,

proliferação endotelial, hialinização, mineralização e deposição de beta-amilóide (LANDSBERG et al., 2005). A ocorrência de macrófagos ativado perivascularares pode dever-se a uma alteração primária da barreira hemato-encefálica, tendo sido proposta uma desordem primária de mielina para explicar esta alteração (BORRÁS et al., 1999).

Dentre as alterações nos neurotransmissores podemos citar uma diminuição ou desequilíbrio nos níveis de: acetilcolina, serotonina, norepinefrina e dopamina (RUEHL; HART, 1998; HEIBLUM et al., 2006). Estes neurotransmissores estão envolvidos em uma série de funções cerebrais importantes, como memória, comportamento e humor (RUEHL; HART, 1998).

Os sistemas noradrenérgicos cerebrais apresentam-se bastante sensíveis à degeneração relacionada à idade, podendo o seu comprometimento levar à alterações de aprendizado, uma vez que já foi demonstrado o papel da norepinefrina no aprendizado e memória (MILGRAM et al., 2000).

Um declínio no número de receptores de glutamato NMDA, principalmente nas áreas do córtex e hipocampo, foi demonstrado no cérebro de cães idosos. Estudos avançados demonstraram ainda uma redução significativa de fatores neurotróficos como BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e NGF (Nerve Growth Factor – Fator de Crescimento Nervoso) (OSELLA et al., 2007).

O aumento da atividade da enzima monoamino-oxidase B (MAOB) é também uma alteração funcional do cérebro em envelhecimento, podendo resultar na liberação de radicais livres oxigenados, que danificam as membranas celulares (LANDSBERG et al., 2005). O aumento nos níveis de radicais livres (RLs) deve-se também a uma diminuição na função mitocondrial, resposta inflamatória de macrófagos e neutrófilos e exposição à fontes exógenas (radiação ionizante, carcinógenos, poluentes aéreos), associados à uma redução nos níveis de enzimas antioxidantes endógenas, com conseqüente aumento dos danos oxidativos ao cérebro (LANDSBERG et al., 2005).

Sinais de stress oxidativo, similares aos observados em cérebros de humanos com DA, detectados por colorações específicas, foram encontrados em neurônios, paredes vasculares e nas proximidades das placas de beta-amilóide (INGRAM; WILLIAMS, 2002). Observa-se também uma redução significativa das enzimas antioxidantes no cérebro de cães idosos (HEAD, 2001).

A deposição neuronal de lipofuscina, um pigmento lipídico composto de lipídeos peroxidizados e proteínas, não tem seus efeitos metabólicos bem compreendidos. Inicialmente, a deposição pode ser encontrada nos núcleos hipoglossos e óculo-motor. Estes depósitos são encontrados em crianças e cães jovens, porém sua deposição em quantidades cada vez maiores e distribuição cada vez mais ampla conforme o avançar da idade em cães, sugere que possa haver efeitos deletérios por esta deposição. Esta hipótese é reforçada ao se considerar que a lipofuscina ceróide, uma doença lisossomal hereditária descrita em diversas raças caninas, tem como base de sua patogênese o depósito de lipofuscina, levando a alterações visuais e comportamentais como depressão, inquietação e perda de comportamentos aprendidos, sinais estes que também podem ser observados na DCC (BORRÁS et al., 1999). Sugere-se ainda que a lipofuscina ceróide possa ser considerada um marcador de stress oxidativo, quando encontrada em cérebros de cães idosos (INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Maiores estudos são ainda necessários para elucidar os marcadores patológicos que diferenciam o envelhecimento normal do patológico em cães, bem como em humanos (HEAD, 2001). Além disso, sugere-se que possa haver diferenças na susceptibilidade à alterações neuropatológicas decorrentes da idade entre diferentes raças de cães (CUMMINGS et al., 1996).

As alterações neuropatológicas anteriormente descritas assemelham-se às encontradas tanto em humanos com envelhecimento normal quanto às aquelas com doenças

neurodegenerativas, confirmando que os cães idosos podem servir como bom modelo animal para o estudo do envelhecimento normal e também de doenças neurodegenerativas (BORRÀS et al., 1999), especialmente no que se refere à correlação entre as alterações observadas em alguns cães idosos e humanos com demência, sugerindo que os cães com DCC representam bons modelos para estudo da demência em humanos (HEAD, 2001; NEILSON et al., 2001), principalmente da DA.

O fato de cães e humanos terem sistemas cardiopulmonares semelhantes, estarem sob as mesmas influências ambientais, demonstrarem patologias cerebrais semelhantes e dos cães terem períodos de vida relativamente mais curtos pode ser valioso no estudo das possíveis causas de doenças relacionadas ao envelhecimento nas duas espécies (CUMMINGS et al., 1996; SIWAK et al., 2001; TROJANOWSKI et al., 2008). Além disso, cães apresentam um sofisticado repertório de comportamentos e correlação significativa entre achados neuropatológicos e declínio cognitivo (HEAD, 2001).

Uma das vantagens do uso de cães para estudo da etiologia da DA é que não há registros da formação de novos neurofibrilares, uma das marcas registradas do Alzheimer, nos cérebros de cães com DCC. Estes novos são causadores de disfunção neuronal e são formados por agregados de proteína tau hiperfosforilada, sendo esta proteína responsável pela formação do citoesqueleto neuronal (CUMMINGS et al., 1996; COLLE et al., 2000; HEAD, 2001; FRANK, 2002; INGRAM; WILLIAMS, 2002). Isto possibilita o estudo do papel da substância beta-amilóide isoladamente na doença. Entretanto, no cérebro de alguns cães idosos observa-se outros sinais de alterações no citoesqueleto (CUMMINGS et al., 1996) e em alguns nota-se um aumento de proteína tau hiperfosforilada, o que pode sugerir os eventos iniciais na formação dos novos neurofibrilares (HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002). Uma das possibilidades para o não desenvolvimento destes novos é o fato da sequência da proteína tau dos cães ser diferente da dos humanos, o que talvez impeça a formação de filamentos pareados helicoidais e posteriormente de novos (HEAD, 2001). No que se refere ao uso de cães em experimentos laboratoriais sobre alterações neurológicas relacionadas ao envelhecimento, eles apresentam ainda vantagens como acessibilidade, facilidade no manejo e alta motivação (MILGRAM et al., 2003).

2.4 Diagnóstico

2.4.1 Diagnóstico de disfunção cognitiva em humanos

Uma das principais dificuldades no diagnóstico da DCC, assim como na DA, consiste na ausência de marcadores biológicos da doença (HEAD, 2001). Na medicina humana, não existe ainda um teste que possa ser considerado “padrão ouro” para o diagnóstico de Alzheimer (BUSTAMANTE et al., 2003). Desta forma, o diagnóstico é feito através do exame clínico (excluindo-se os possíveis diagnósticos diferenciais através de exames complementares) e confirmado por avaliação neuropsicológica que demonstre um déficit progressivo de memória e o comprometimento de pelo menos uma outra função cognitiva, com gravidade suficiente para interferir de modo significativo nas atividades profissionais ou sociais do indivíduo (NITRINI et al., 2005). Dentre as alterações cognitivas que podem ser encontradas, temos: afasia (deterioração da linguagem), apraxia (inabilidade para executar movimentos precisos), agnosia (falha no reconhecimento, principalmente de pessoas) e disfunção das funções executivas (habilidade de planejar, organizar, prestar atenção) (FRANK, 2002). Alterações de memória também podem estar presentes em indivíduos com disfunção cognitiva leve, que encontram-se em maior risco de desenvolvimento de DA (HEAD, 2001). Como auxílio na avaliação destes pacientes, o que vem se mostrando mais

efetivo é a combinação de instrumentos de avaliação cognitiva à escalas de avaliação funcional, sem desprezar a necessidade de uma avaliação objetiva do indivíduo (BUSTAMANTE et al., 2003; NITRINI et al., 2005).

Enquanto os testes neuropsicológicos avaliam linguagem, função visual-espacial e funções executivas, testes funcionais ou comportamentais avaliam dificuldades em tarefas diárias, podendo-se utilizar listas de checagem com itens como: confusão, desorientação, perda de interesse em atividades / apatia, tristeza incomum / depressão, falta / excesso de apetite, acordar cedo, problemas para dormir ou troca dos padrões de sono/vigília, falta de higiene pessoal, agressividade e incontinência (HEAD, 2001).

O teste cognitivo mais estudado e utilizado mundialmente na medicina humana tem sido o Mini-Exame do Estado Mental (MMSE), porém seu desempenho sofre influência de diversos fatores sócio-culturais, e por isso vem-se buscando desenvolver instrumentos adequados à realidade brasileira, para possibilitar a realização de estudos consistentes e diagnóstico precoce da doença, momento em que a instituição terapêutica pode ser mais eficaz (BUSTAMANTE et al., 2003). Em relação às escalas de avaliação funcional, estas geralmente são aplicadas aos familiares ou informantes dos idosos, envolvendo questões sobre o desempenho do idoso em diversas atividades da vida diária. As mais usadas são o “Questionário ao Informante sobre Declínio Cognitivo do Idoso” (“Informant Questionnaire of Cognitive Decline in the Elderly” - IQCODE) e a Escala Bayer de Atividades da Vida Diária (B-ADL) (NITRINI et al., 2005).

2.4.2 Diagnóstico de disfunção cognitiva em cães

À semelhança do que ocorre com humanos, o diagnóstico da DCC é feito primariamente por exclusão, através do questionamento dos proprietários acerca de sinais apresentados por seus cães compatíveis com DCC, o que pode ser realizado através do preenchimento de formulários ou listas de checagem, tentando-se descartar a possibilidade da ocorrência de outros quadros mórbidos que possam causar alterações de comportamento (RUEHL; HART, 1998; HEAD, 2001; FRANK, 2002; LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al., 2005; HEIBLUM et al., 2006). Este é atualmente o único meio prático de se detectar a DCC (LANDSBERG, 2005). É importante também a obtenção de um histórico detalhado, pois a ocorrência de traumas cranianos ou de um histórico familiar de desordens neurológicas pode ser relevante (HEAD, 2001). Vale ressaltar que outros quadros mórbidos podem estar ocorrendo concomitantemente com a DCC, agravando sua apresentação (FRANK, 2002). Na verdade, muitas vezes é o efeito combinado da doença e do envelhecimento na saúde física e mental do animal que resulta em desordens comportamentais em cães idosos (OSELLA et al., 2007). Em Neilson et al. (2001) é citado ainda um estudo que demonstrou que os sinais de disfunção nas categorias orientação, interação social, treinamento higiênico e ciclo de sono-vigília não são tipicamente consequência de desordens médicas que não a degeneração cerebral.

Recentemente, desenvolveu-se uma escala na tentativa de obter uma avaliação mais objetiva para o diagnóstico de distúrbios cognitivos e afetivos relacionados à idade (DCARI), (COLLE et al., 2000; LANDSBERG et al., 2005; OSELLA et al., 2007). Esta escala foi elaborada com base nas escalas usadas em humanos (MMSE e B-ADL), possibilitando coletar dados sobre as principais alterações comportamentais identificadas no cão. Houve correlação positiva entre as maiores pontuações obtidas na escala e a deposição de beta-amilóide, principalmente referindo-se a comportamentos como alimentação, ingestão de líquidos, comportamento auto-estimulatório (lambeduras, perseguição da cauda), comportamento de eliminação e padrões de sono, não havendo correlação com comportamentos específicos

aprendidos (comandos, treinamentos), auto-controle (dificuldades em se acalmar, hiperatividade / indiferença, generalização de experiências aversivas), comportamento social aprendido (mordeduras sem aviso, retenção de objetos roubados, não submissão quando repreendido) e capacidades adaptativas (comportamento frente à mudanças / novos estímulos) (COLLE et al., 2000).

Todavia, no teste elaborado por Pugliese et al. (2005), comportamentos como alimentação, latidos, ingestão de líquidos, auto-controle, agressividade, comportamento auto-estimulatório e comportamento social aprendido mostraram-se inadequados para detecção apropriada de modificações cognitivas. Os comportamentos que mostraram-se relevantes nesta avaliação foram avaliação do andar do cão, postura / expressão emocional, comportamento eliminatório, comportamento em relação ao sono, comportamento de brincadeiras, comportamento exploratório, comportamentos específicos aprendidos, capacidades adaptativas, interação com outros animais e com os proprietários. Neste estudo, houve correlação entre os resultados obtidos no teste e a análise de líquido quanto aos níveis de glicose, piruvato, lactato, potássio e proteínas.

O mesmo questionário preenchido pelos proprietários para o diagnóstico da DCC pode ser usado ao longo do tratamento, para avaliar a resposta do animal (RUEHL; HART, 1998; LANDSBERG et al., 2005).

Em um estudo realizado por Osella et al. (2007) com cães a partir de 7 anos de idade para detecção de casos sugestivos de DCC através de questionários preenchidos pelos proprietários, dos 102 cães incluídos no estudo, 75 apresentaram sinais de DCC, sendo que 42 cães apresentaram sinais em uma categoria (a maioria com alterações na interação socio-ambiental – 59,52%) e 33 cães apresentaram sinais em duas ou mais categorias. Todavia, observou-se que cães com sinais em apenas uma categoria não necessariamente apresentavam uma disfunção cognitiva leve, bem como cães com sinais em duas ou mais categorias não necessariamente apresentavam uma disfunção cognitiva severa, o que demonstra a necessidade de uma avaliação comportamental mais aprofundada nos animais suspeitos. Da mesma forma, sugere que a distinção para demência usada tradicionalmente em humanos pode não se aplicar diretamente aos cães enquanto não se realizar maiores experimentos para correlacionar sinais comportamentais, emocionais e cognitivos com marcadores biológicos e análise de lesões cerebrais post-mortem.

O exame clínico de animais com suspeita de DCC deve incluir exame físico completo, exame neurológico (com atenção principalmente à função de nervos cranianos e reflexo perineal, especialmente em cães com distúrbios de eliminação) e exames laboratoriais – hemograma completo e perfil bioquímico (função renal e hepática) (RUEHL; HART, 1998; FRANK, 2002; GOLINI, 2009). É importante realizar também uma avaliação articular e um exame prostático (LANDSBERG et al., 2005). Outros testes que podem ser realizados são urinálise e avaliação endócrina (função de tireóide e adrenal). Em alguns casos pode ser necessária a realização de eletrocardiograma ou exames de imagem (radiografia, ultrassonografia, ressonância magnética ou tomografia) (RUEHL; HART, 1998). A ressonância magnética é útil para avaliação de lesões intracranianas, atrofia cerebral e coleções de fluido cerebrospinal na cisterna cerebelo-medular, sendo o último passo para descartar a ocorrência de outras afecções neurológicas que possam mimetizar a DCC, como afecções neoplásicas, inflamatórias ou infecciosas (GOLINI, 2009). Achados como atrofia cortical, entretanto, não permitem diferenciar um envelhecimento normal de um patológico. O que se tem sugerido é uma avaliação da velocidade da atrofia em indivíduos assintomáticos, ao invés de uma única avaliação (HEAD, 2001).

É necessário ainda buscar o desenvolvimento de critérios clínicos mais sistemáticos para o diagnóstico da DCC, pois diversos sinais atualmente identificados podem ter outras

causas, como ocorre na medicina humana, em relação à DA. Um acompanhamento criterioso da progressão da DCC faz-se também necessário (HEAD, 2001).

Cães com sinais de DCC estáveis ou melhores e sem doenças concomitantes devem ser reexaminados a cada 3 ou 6 meses, já que cães idosos geralmente manifestam novos problemas médicos dentro deste período. Cães com outras doenças concomitantes podem necessitar reavaliações mais freqüentes, de acordo com a gravidade da doença (RUEHL; HART, 1998).

Na medicina veterinária atualmente tenta-se desenvolver testes cognitivos para cães que possibilitem a detecção precoce da doença, já que muitos testes padronizados para humanos são de difícil extrapolação por incluírem testes como “teste do desenho do relógio” e “teste de fluência verbal”. Estes testes visam uma avaliação mais objetiva do grau de disfunção cognitiva, sendo mais sensíveis do que as avaliações subjetivas dos proprietários, uma vez que avaliam alterações no aprendizado e memória ao invés de observações clínicas (LANDSBERG, 2005). Os testes para cães usam alimentos como recompensa, sem a necessidade de privação alimentar antes das sessões (HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002). São selecionadas tarefas que requerem o funcionamento de circuitos corticais e/ou regiões cerebrais específicos para possibilitar a mensuração de diversos tipos de aprendizado e habilidades de memória, similar ao que é feito em relação à DA (HEAD, 2001).

De uma forma geral, objetos são apresentados sobre uma bandeja aos cães que se encontram dentro de uma “gaiola especial” para testes. O cão deve deslocar com seu focinho o objeto correto, que encobre a recompensa alimentar. A localização do objeto é determinada de forma aleatória, por um programa de computador. No teste de **aprendizado de discriminação visual**, por exemplo, o cão deve aprender qual diferente objeto encobre a recompensa. Este teste geralmente não apresenta diferença de resultados entre cães jovens ou idosos, a não ser quando estão sendo testados cães bem idosos (mais que 12 anos); todavia, quanto mais habilidade cognitiva é exigida para execução do teste, maiores são as diferenças nas performances de cães de diferentes idades. Assim, essas diferenças começam a ser notadas em testes que requerem funções mediadas pelo córtex pré-frontal, como o de **aprendizado reverso**, no qual ao ser apresentado a uma bandeja com dois diferentes objetos, o cão deve parar de responder ao objeto que previamente encobria a recompensa para buscar a recompensa sob o objeto que anteriormente não encobria nada, requerendo o uso de habilidades como inibição de resposta e mudança de estratégia. Diferenças ainda maiores são observadas quando são executados testes que requerem o uso da memória, desenvolvidos para uso em primatas não humanos e análogos aos usados em humanos, como “**teste reverso de memória de reconhecimento de objeto**” (“**delayed nonmatching to sample**” - DNMS) e “**teste reverso de memória visual-espacial**” (“**delayed nonmatching to position**” - DNMP), nos quais os cães devem se lembrar sob qual objeto ou em que posição, respectivamente, estava a recompensa para buscá-la sob um novo objeto ou uma nova posição da próxima vez que a bandeja lhes é apresentada, sendo que a apresentação da bandeja com os objetos e recompensas é feita com intervalos de tempo cada vez maiores. Os cães idosos muitas vezes apresentam uma dificuldade tão grande no teste DNMS que não são capazes sequer de atingir os critérios mínimos de aprendizado do teste (CUMMINGS et al., 1996; HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002; LANDSBERG, 2005).

Em suma, em relação ao desempenho dos cães nos testes cognitivos, é possível observar um declínio cognitivo substancial com o aumento da idade, através dos resultados obtidos nos testes de memória de reconhecimento de objetos, memória visual-espacial, aprendizado discriminatório e aprendizado discriminatório reverso. Cães mais idosos apresentam maior dificuldade principalmente nos testes que requerem aprendizado reverso, quando comparados aos cães jovens (MILGRAM et al., 2003).

A deterioração das funções cognitivas em cães idosos, entretanto, apresenta grande variedade e nem todas as habilidades se deterioram por igual com a idade (STUDZINSKI et al., 2006). Enquanto os sinais clínicos de disfunção cognitiva geralmente tornam-se evidentes em cães a partir dos 11 anos de idade, sugere-se que os testes cognitivos podem detectar declínio cognitivo em animais a partir de 6 anos de idade em animais institucionalizados (LANDSBERG, 2005; LANDSBERG; ARAUJO, 2005). Isto assemelha-se à doenças neurodegenerativas em humanos, em que pacientes que realizam testes cognitivos regularmente são diagnosticados muito antes do surgimento de sinais clínicos observados no dia-a-dia (LANDSBERG, 2005). Alterações no aprendizado visual-espacial e memória, por exemplo, são detectados antes da observação de outras alterações cognitivas, servindo de indicadores precoces de distúrbios da memória como disfunção cognitiva e Alzheimer em humanos. Estas alterações também são observadas em cães, podendo ser avaliadas através do teste DNMP, tendo este se mostrado eficaz para detecção de alterações em cães a partir de 6 anos de idade, cerca de 2 anos antes da observação de outros déficits cognitivos (STUDZINSKI et al., 2006). É importante ressaltar, no entanto, que nem todos os cães idosos apresentam alterações nos testes (HEAD, 2001).

Existe uma correlação positiva entre um pior desempenho nos testes cognitivos e o acúmulo de beta-amilóide no hipocampo e córtex frontal (HEAD et al., 1997). Entretanto, o fato dos testes cognitivos detectarem alterações cognitivas em cães a partir de 6 anos de idade, ou seja, 2 anos antes de ser usual detectar depósitos de beta-amilóide no cérebro canino (considerados característica chave na neuropatologia da demência), sugere que outras alterações neuropatológicas podem contribuir para os déficits cognitivos encontrados, como stress oxidativo ou diminuição colinérgica (STUDZINSKI et al., 2006).

Uma das vantagens dos testes cognitivos é possibilitar uma avaliação objetiva em estudos controlados para avaliar os efeitos de intervenções terapêuticas no tratamento da DCC (LANDSBERG, 2005).

Entretanto, ainda que estes testes venham apresentando resultados interessantes, a maioria deles foi desenvolvida para avaliação de disfunção cognitiva em primatas não humanos, utilizando a visão como principal sentido para identificação dos objetos, o que sugere a necessidade do desenvolvimento de testes mais específicos para cães, como testes que usem o olfato como principal sentido, por exemplo (INGRAM; WILLIAMS, 2002). O uso do olfato torna-se bastante interessante, uma vez que sabe-se que deficiências olfativas ocorrem em humanos idosos e naqueles com desordens neurodegenerativas, tendo esta deficiência também sido demonstrada em um teste preliminar realizado com cães idosos (CUMMINGS et al., 1996).

É importante ressaltar também que estes testes ainda estão restritos ao uso em laboratórios, pois requerem uma série de utensílios padronizados e acompanhamento diário da evolução dos animais nos testes praticados por longos períodos de tempo, havendo a necessidade do desenvolvimento de testes mais prontamente utilizáveis na rotina clínica diária (HEAD, 2001; FRANK, 2002). Além disso, não há uma confirmação de que os métodos usados nos testes para avaliação de aprendizado e memória tenham correspondência com as alterações comportamentais clinicamente observadas (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007), não se sabendo, por exemplo, se os circuitos cerebrais avaliados no teste cognitivo de memória espacial são os mesmos responsáveis por sinais clínicos de DCC como desorientação (HEAD, 2001).

Um teste mais prontamente utilizável na rotina clínica é o **teste de curiosidade**, no qual diversos brinquedos são disponibilizados para que os cães os examinem e brinquem com eles. Este teste leva apenas 10 minutos e não requer nenhum aparato específico nem treinamento prévio. Visa avaliar a reação dos cães a objetos novos e seu comportamento exploratório. Em geral, cães jovens exploram mais e buscam mais contato com os objetos

novos do que os cães idosos. Estes, por sua vez, quando apresentam disfunção cognitiva, se locomovem mais, porém apresentando menor comportamento exploratório (LANDSBERG, 2005).

O diagnóstico definitivo da DCC, entretanto, pode apenas ser firmado mediante confirmação das alterações no exame histopatológico, a partir de amostras obtidas por biópsia cerebral ou colhidas na necrópsia (HEIBLUM et al., 2006; RUEHL; HART, 1998). O mesmo ocorre na DA, sendo necessária a ocorrência de novos neurofibrilares e placas senis (de beta-amilóide), ainda que estas alterações não sejam exclusivas da DA, podendo ser encontradas em outras formas de demência e também no envelhecimento normal (HEAD, 2001).

2.4.3 Diagnóstico diferencial

Dentre as doenças que devem ser descartadas antes de se considerar um diagnóstico de DCC, podemos citar: falência de órgãos, tumores, outras afecções degenerativas, doenças autoimunes, déficits sensoriais, distúrbios que cursem com dor, outras doenças que afetem o sistema nervoso central ou sua circulação, endocrinopatias, problemas no trato gastrointestinal e problemas urinários, pois podem ter efeitos profundos no comportamento dos animais (FRANK, 2002; HEATH, 2004; LANDSBERG et al., 2005). Convulsões ocorrem em apenas 45% dos cães com tumores cerebrais, portanto a ausência de convulsões não descarta a possibilidade destes tumores (FRANK, 2002). Déficits sensoriais como diminuição da visão ou da audição são achados comuns em cães idosos e este último certamente pode contribuir para um sono mais profundo, aparente desatenção e incapacidade em localizar a origem de determinados sons (FRANK, 2002).

2.5 Tratamento

Uma vez que a DCC decorre de alterações neurodegenerativas progressivas, quanto antes os proprietários relatarem alterações comportamentais em seus animais, antes poder-se-á buscar a causa destas alterações, possibilitando uma intervenção precoce, momento em que geralmente há maiores chances de sucesso terapêutico ou ao menos redução da progressão da doença, melhorando a qualidade de vida e até mesmo a longevidade do animal (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007).

Se outras causas foram descartadas e há um diagnóstico presuntivo de DCC, um tratamento direcionado para tal deve ser implementado (LANDSBERG et al., 2005). É importante ressaltar, porém, que similar ao que ocorre na DA, não basta a observação de apenas um sinal clínico para que seja iniciada uma intervenção farmacológica, devendo haver mais de uma habilidade cognitiva afetada (memória, habilidades visuais-espaciais). Contudo, avaliações para acompanhamento devem ser realizadas em animais suspeitos, devido à possibilidade do aparecimento de alterações cognitivas, bem como a piora de sinais já existentes (HEAD, 2001). Todavia, em uma outra análise, uma vez que testes laboratoriais detectam alterações de memória e aprendizado antes das manifestações clínicas de DCC e estes testes ainda estão indisponíveis para cães de proprietários, Landsberg (2005) sugere que o tratamento em cães idosos com medicamentos e suplementos pode ser iniciado mesmo antes do surgimento de sinais clínicos.

O tratamento da DCC tem 2 objetivos principais: repor os níveis de neurotransmissores que se encontram diminuídos / facilitar seu metabolismo e reduzir / reverter a progressão da doença (RUEHL; HART, 1998).

A **selegilina** (L-deprenil) foi a primeira droga aprovada para o tratamento da DCC (LANDSBERG, 2005), tendo se mostrado eficaz em 69 a 75% dos pacientes, em estudos controlados com placebo (LANDSBERG et al., 2005). É usada na dose de 0,5 a 1mg/Kg, por via oral, pela manhã, e muitos proprietários relatam sinais de melhora dentro das duas primeiras semanas de tratamento (FRANK, 2002). Caso não haja melhora significativa dentro de 30 dias, pode-se reajustar a dose e observar os efeitos nos 30 dias subseqüentes (LANDSBERG, 2005).

Foi desenvolvida como um inibidor seletivo e irreversível da MAO B para o aumento de disponibilidade de monoaminas nas sinapses para o tratamento de depressão (INGRAM; WILLIAMS, 2002; LANDSBERG, 2005), mas também promove aumento nos níveis de dopamina e melhora do seu metabolismo, liberação de noradrenalina e inibição de sua recaptação, efeitos neuroprotetores sobre neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos, aumento nos níveis cerebrais de 2-feniletilamina (um neuromodulador que potencializa a ação da dopamina, das catecolaminas - melhorando a transmissão do impulso nervoso - e melhora a função cognitiva), produção de metabólitos (l-anfetamina e l-metanfetamina) que intensificam a função cognitiva, e possivelmente promove a liberação ou síntese de fatores de crescimento neuronal (RUEHL; HART, 1998; LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al., 2005). Tem também efeito antioxidante (HEAD, 2001) tanto promovendo uma redução direta na quantidade de radicais livres quanto aumentando a ação de enzimas que possuem esta função, como a catalase e superóxido desmutase, além de promover uma diminuição na produção dos radicais livres devido à inibição da MAO B (LANDSBERG, 2005).

Os efeitos neuroprotetores da selegilina são relevantes, uma vez que está demonstrado que esta droga é capaz de reduzir a progressão da doença de Parkinson e Alzheimer em humanos, e não apenas promover alívio sintomático (RUEHL; HART, 1998; INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Em um estudo realizado por Ruehl et al. (1997), cães que receberam selegilina na dose de 1mg/Kg durante dois anos e dez semanas apresentaram um aumento na longevidade, o que já havia sido demonstrado em outras espécies. O mecanismo envolvido neste processo não está claro, mas acredita-se que tenha relação com seus efeitos antioxidantes, neuroprotetores e por aumentar o nível de atividade dos neurônios catecolaminérgicos (por aumento da liberação de catecolaminas mediada por propagação de impulso), além de possível melhora no funcionamento de outros sistemas como renal, endócrino e imune.

Seu uso na dose de 0,5 a 1mg/Kg levou a uma melhora na performance de cães no teste “DNMP”, ainda que com grande variação individual, e em cães com problemas relacionados à demência (INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Dentre as outras drogas que podem ser utilizadas no tratamento da DCC, há os vasodilatadores cerebrais, como **propentofilina**, **pentoxifilina** e **nicergolina**. A **nicergolina** é um antagonista alfa-adrenérgico, que promove aumento do fluxo sanguíneo cerebral, intensifica a transmissão neuronal e tem efeito neuroprotetor sobre as células nervosas. Pode ainda aumentar a renovação de dopamina e noradrenalina e inibir a agregação plaquetária. A dose recomendada é de 0,25 a 0,5mg/Kg/dia, pela manhã, por 30 dias e, posteriormente, mantida, se eficaz. A **propentofilina** aumenta o suprimento de oxigênio para o sistema nervoso central sem aumentar a demanda de glicose. Acredita-se que ela inibe a agregação plaquetária e a formação de trombos, torna os eritrócitos mais flexíveis e aumenta o fluxo sanguíneo. A dose usada é de 3mg/Kg, duas vezes ao dia. Na América do Norte, onde esta droga não está disponível, há alguns relatos de melhora com o uso da **pentoxifilina**, que também pode ter efeitos no fluxo sanguíneo e nas inflamações (LANDSBERG et al., 2005). Há também as drogas **adrafinil** e **modafinila**, que intensificam o sistema noradrenérgico, ajudando a manter a vivacidade mental, vigília, atenção, memória, aprendizado e a

neuroproteção (LANDSBERG et al., 2005). O **adrafnil** promove estimulação comportamental, aumentando a atividade locomotora, sem induzir movimentos estereotipados. Seu principal mecanismo de ação consiste em atuar como agonista alfa-1 adrenérgico central, sem produzir efeitos simpáticos periféricos, porém acredita-se que haja outros mecanismos de ação. Esta droga é capaz de produzir um aumento no estado de vigília, sendo usada em humanos idosos para esta finalidade, levando a uma melhora da parte cognitiva relacionada à atenção, concentração, motivação e vigília. Em um estudo realizado com cães da raça Beagle, aqueles que receberam adrafnil na dose de 20mg/Kg diariamente apresentaram melhor desempenho em testes de aprendizado discriminatório, demonstrando a promoção de uma melhora na função cognitiva, levantando a possibilidade de benefícios do seu uso em cães e humanos com alterações cognitivas (MILGRAM et al., 2000).

Os **inibidores da colinesterase** (tacrina, donepezil, rivastigmina) aumentam a disponibilidade sináptica da acetilcolina por inibir sua degradação, amplamente usados em humanos com DA por neurônios colinérgicos encontrarem-se em menor número em estudos post-mortem e parecerem bastante vulneráveis na patogênese do Alzheimer (HEAD, 2001; INGRAM; WILLIAMS, 2002). Estas drogas melhoram o status cognitivo de humanos com DA, porém possuem efeitos modestos no geral e nem todos os indivíduos apresentam boas respostas (HEAD, 2001). Além disso, não possuem estudos controlados em cães. Sabe-se que a função colinérgica cerebral está associada à déficits de memória também em animais, havendo deficiências na memória de trabalho de cães com alterações na transmissão colinérgica (LANDSBERG, 2005). Os agonistas colinérgicos **citicolina** (intermediário na biossíntese da fosfatidilcolina, um dos principais fosfolípídeos da membrana neuronal (INGRAM; WILLIAMS, 2002)) e **carbacolina** e o inibidor de acetilcolinesterase **fenserina** estão sendo estudados em cães, parecendo ter bons efeitos sobre memória e aprendizado, com possível aplicação para cães com DCC (LANDSBERG, 2005).

A **fosfatidilserina** é um fosfolípídeo presente na constituição da membrana celular, associado às proteínas da membrana que regulam a fluidez das membranas neurais, que podem estar bastante comprometidas em cérebros de animais idosos. Sua suplementação levou a uma melhora na memória e no aprendizado de humanos e cães com disfunção cognitiva. A fosfatidilserina facilita os processos neuronais dependentes da membrana, como transdução de sinais, liberação de vesículas secretoras e manutenção do meio interno, além de auxiliar na manutenção dos níveis de neurotransmissores (aumenta a liberação de acetilcolina e inibe a acetilcolinesterase cerebral, aumenta a síntese e liberação da dopamina), inibir a perda decorrente da idade de receptores NMDA, receptores colinérgicos muscarínicos e receptores NGF do hipocampo, normalizar a densidade do fator de crescimento neurotrópico e aumentar sua síntese e liberação (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007).

Estudos com o extrato de **gingko biloba** sugerem seus efeitos na estimulação dos sistemas colinérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e glutaminérgicos em animais idosos, além de promover inibição reversível da MAO A e B, aumentando os níveis de dopamina. Também sugere-se uma proteção dos neurônios da apoptose induzida pela substância beta-amiloide, possivelmente por seus efeitos antioxidantes, promoção de um aumento do metabolismo cerebral, retenção a curto prazo de memória espacial e atividade coadjuvante à fosfatidilserina (OSELLA et al., 2007; SHI et al., 2010).

No estudo piloto conduzido por OSELLA e colaboradores (2007), um composto contendo fosfatidilserina, gingko biloba, piridoxina e d-alfa-tocoferol levou a uma melhora dos sinais clínicos associados à DCC em 8 cães idosos com alterações em duas ou mais categorias.

O uso de **estrógenos** e **testosterona** na terapêutica da DCC, bem como da DA, baseia-se em estudos que mostram que os níveis de hormônios sexuais podem influenciar na ocorrência de distúrbios cognitivos em humanos e em animais (AZKONA et al., 2009).

Estudos em humanos demonstraram benefícios na reposição de **estrógenos** em mulheres pós-menopausa, levando a uma proteção de funções cognitivas, sugerindo que esta reposição possa reduzir a incidência ou retardar o aparecimento de DA nestes casos (MOFFAT et al., 2002; LANDSBERG et al., 2005; AZKONA et al., 2009). Sugere-se que os estrógenos possam ter efeitos antiinflamatórios, antioxidantes e que possam levar a um aumento do fluxo sanguíneo cerebral (LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al., 2005).

A **testosterona** parece ter também um efeito neuroprotetor, conforme sugerido em diversos estudos em humanos e animais, mostrando melhor desempenho de homens com maiores níveis sanguíneos de testosterona livre em testes cognitivos (BARRETT-CONNOR et al., 1999; MOFFAT et al., 2002), retardo na progressão de uma disfunção cognitiva leve para uma severa em cães não castrados (LANDSBERG et al., 2005; AZKONA et al., 2009) e melhora no desempenho cognitivo de camundongos com baixos níveis plasmáticos de testosterona que receberam reposição hormonal (BIALEK et al., 2004).

O papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento de disfunções cognitivas e o possível benefício de sua reposição para prevenir estes quadros, todavia, não foi ainda totalmente elucidado (MOFFAT et al., 2002; BIALEK et al., 2004; AZKONA et al., 2009). Em cães, por exemplo, fêmeas tratadas com estrógenos cometeram menos erros em um teste de aprendizado reverso de tamanho, porém fêmeas idosas tratadas com estrógenos cometeram mais erros em testes de memória espacial (LANDSBERG, 2005; LANDSBERG et al., 2005). Portanto, se uma suplementação hormonal for considerada nestes casos, deve ser feita em níveis fisiológicos, pois altos níveis podem ser tóxicos (LANDSBERG et al., 2005; LANDSBERG, 2005).

Um estudo recente realizado por Rème et al. (2008) mostrou melhora dos sinais relacionados ao declínio cognitivo em um grupo de cães idosos com o uso de um suplemento de **S-adenosilmetionina**, quando comparado com cães que receberam placebo, sendo que resultados similares já tinham sido obtidos em estudos com humanos.

Outras substâncias de uso em humanos ou que ainda não possuem estudos controlados / suficientes em cães incluem: **valeriana**, **melatonina**, **memantina** (antagonista de receptores NMDA), **florais de Bach**, **antiinflamatórios** (**ibuprofeno** reduziu o acúmulo de beta-amilóide em estudo com ratos (HEAD, 2001)), **antidepressivos** e **ansiolíticos** (LANDSBERG, 2005).

O uso de antioxidantes suplementares na dieta de cães com DCC é preconizado e visa melhorar as defesas antioxidantes endógenas e diminuir os efeitos dos radicais livres. Seu uso pode, desta forma, retardar o declínio cognitivo e melhorar os sinais comportamentais associados com a DCC (LANDSBERG et al., 2005). O cérebro é particularmente sensível aos efeitos dos radicais livres por apresentar uma alta taxa de metabolismo oxidativo, alto conteúdo lipídico e uma capacidade de regeneração limitada, tendo sido identificados danos oxidativos generalizados, alta produção de radicais livres e redução nos níveis de vitamina E nos cérebros de cães com demência (LANDSBERG, 2005).

Estudos citados por Milgram et al. (2003) mostram que a suplementação com vitamina E pode retardar a necessidade de institucionalização de humanos com DA e o uso de dietas com antioxidantes melhora o desempenho de Beagles em testes de aprendizado discriminatório. Alguns dos suplementos antioxidantes que já se mostraram eficazes incluem: **vitamina E**, vitamina lipossolúvel que protege as membranas celulares de danos oxidativos; **vitamina C**, com ação complementar à vitamina E; **vitaminas do complexo B**, que além de efeitos antioxidantes e neuroprotetoras possuem a habilidade de normalizar os níveis de neurotransmissores, tendo a pirodixina (vitamina B6) efeito sinérgico com a fosfatidilserina e ginkgo biloba; **ácido alfa-lipóico**, co-fator para as enzimas respiratórias mitocondriais e antioxidante; **L-carnitina**, envolvida no metabolismo lipídico mitocondrial; **ômega 3**, que auxilia na manutenção da integridade da membrana celular e possui efeito anti-inflamatório;

frutas e vegetais, ricos em flavonóides, carotenóides e outros antioxidantes. Seus efeitos podem ser por ação antioxidante direta ou indireta, através de uma melhora do metabolismo mitocondrial, com aumento sua eficiência e redução da produção de radicais livres. Pode haver ainda uma ação sinérgica dos antioxidantes com os co-fatores enzimáticos mitocondriais, aumentando a fluidez da membrana mitocondrial por um aumento na proteção contra danos oxidativos. Atualmente, existe a ração Hill's canine b/d[®], disponível comercialmente nos Estados Unidos, mas ainda indisponível no Brasil, enriquecida com antioxidantes e com eficácia comprovada no tratamento de cães com DCC através de testes neuropsicológicos (MILGRAM et al., 2003; LANDSBERG, 2005).

Há também evidências de que a estimulação prolongada através de jogos, brincadeiras, treinamentos e exercícios pode ajudar a manter a função cognitiva em cães, tal qual ocorre em humanos (LANDSBERG et al., 2005), e o uso de protocolos de enriquecimento cognitivo pode melhorar a função cognitiva em cães idosos (STUDZINSKI et al., 2006). Com estimulação adequada, cães idosos podem se empenhar em comportamentos exploratórios tanto quanto cães jovens (HEAD et al., 1997).

O enriquecimento ambiental para animais idosos pode ser feito através de treinamentos, brincadeiras, exercícios, oferta de brinquedos novos, manutenção de uma rotina diária para evitar ansiedade, mudanças graduais no ambiente e na rotina, quando necessárias, proporcionar atividades durante o dia para que o cão durma à noite, e adição de odores, sons e diferentes sensações táteis (tapetes, carpetes) para cães com redução da acuidade auditiva, visual, sensorial e cognitiva, inclusive para facilitar a identificação de ambientes (LANDSBERG, 2005).

No estudo realizado por Milgram et al. (2003) com cães idosos, utilizou-se um protocolo de exercícios extras, enriquecimento comportamental, estimulação social e enriquecimento cognitivo, sendo que todos estes itens já haviam se mostrado efetivos em estudos anteriores. O enriquecimento comportamental consistiu no alojamento de cães aos pares, caminhadas com coleira por 30 minutos duas vezes por semana, e disponibilidade de brinquedos em seus canis, sendo estes trocados semanalmente. O enriquecimento cognitivo consistiu em treinamentos de aprendizado discriminatório. Estudos com humanos demonstraram que experiência cognitiva prévia, como maior nível educacional, retarda o declínio cognitivo em fases avançadas da vida. Acredita-se que o enriquecimento cognitivo possa aumentar a flexibilidade comportamental, modulando o declínio cognitivo decorrente da idade, ou possa afetar a estrutura cerebral, com aumento do número de sinapses. Até então sabia-se que modificações ambientais precoces podiam afetar o aprendizado canino em fases posteriores da vida, porém o protocolo utilizado melhorou o desempenho dos cães idosos nos testes cognitivos, demonstrando que o enriquecimento comportamental pode ser efetivo, mesmo quando iniciado em uma idade mais avançada. Todavia, o que se mostrou mais efetivo foi a combinação do protocolo de enriquecimento comportamental associado a uma dieta com suplementos antioxidantes, sugerindo efeito sinérgico desta associação.

2.6 Outras Considerações

Há cerca de 32 milhões de cães e 16 milhões de gatos no Brasil, de acordo com a Associação Nacional dos Fabricantes de Alimentos para Animais de Estimação, e estima-se que cerca de 10% dos proprietários destes animais os consideram como membros da família, de acordo com pesquisas da fabricante de alimentos Everalis, sendo que este percentual chega a 30% na Europa e nos Estados Unidos (MARTHE, 2009).

Considerando-se este grande número de cães de companhia, sua estreita relação com os proprietários e seu progressivo aumento na expectativa de vida, o investimento em

pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos eficazes para DCC e intervenções que retardem os processos de envelhecimento em geral serão benéficos não só para os cães, mas também para os seus proprietários. Melhores métodos para o diagnóstico da DCC possibilitarão a identificação de indivíduos que possam se beneficiar de intervenções precoces para melhorar sua qualidade de vida (INGRAM; WILLIAMS, 2002).

Uma das dificuldades ainda encontradas para a realização de ensaios clínicos com opções de tratamento para doenças do envelhecimento em cães consiste em um menor incentivo financeiro das indústrias farmacêuticas para estudos veterinários quando comparados aos estudos em humanos. Há que se considerar, entretanto, que muitos proprietários de cães estão dispostos a deixarem seus animais participar de estudos clínicos, sendo observadores atentos e estando dispostos a preencher longos questionários sobre o comportamento de seus cães. Além disso, os estudos realizados com animais têm se mostrado bastante elucidativos no que se refere à patogênese e possibilidades de tratamento para doenças em humanos (TROJANOWSKI, 2008).

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Abordagem e População Estudada

Optou-se por uma abordagem qualitativa que foi realizada de maio a dezembro de 2009 através de questionários aplicados a proprietários de cães a partir de 8 anos de idade, independente de raça, sexo e histórico clínico, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, na Policlínica Veterinária da Universidade Estácio de Sá, em outras clínicas veterinárias particulares e através de e-mail, após consentimento livre e esclarecido.

3.2 Questionários

Foram utilizados dois questionários qualitativos, semi-estruturados, com questões abertas e fechadas (Anexos A e B). Ambos versaram sobre dados gerais de identificação do animal (nome, idade, raça, sexo) e do proprietário, sendo que o primeiro questionário indagou também sobre informações gerais de manejo, ocorrência de enfermidades e sinais de DCC, tendo sido elaborado por nossa equipe, com base nos questionários e informações dos trabalhos de outros autores (NEILSON et al., 2001; LANDSBERG et al., 2005; OSELLA et al., 2007); enquanto que o segundo é uma adaptação da escala DCARI (encontrada em Colle et al., 2000; Landsberg, 2003; Landsberg et al., 2005) para a forma de questionário, para facilitar o seu preenchimento pelos proprietários, indagando sobre parâmetros afetivos / emocionais e parâmetros cognitivos, tendo sido incluída no estudo para permitir uma comparação com os resultados obtidos com o primeiro questionário, uma vez que seus resultados já foram correlacionados com achados histopatológicos (COLLE et al., 2000).

Apesar dos questionários terem sido entregues para livre preenchimento pelos proprietários, havia sempre um dos membros de nossa equipe ou, no caso dos questionários enviados por e-mail, a disponibilidade de um e-mail / telefone para contato para esclarecer eventuais dúvidas.

No questionário 1 (Anexo A), os sinais clínicos apontados na questão 7 estão enquadrados dentro das seguintes categorias: desorientação (itens de 1 a 5); mudanças no ciclo de sono/vigília (itens de 7 a 9); perda do treinamento higiênico (itens de 10 a 13); mudanças na interação social e ambiental (itens de 14 a 24); atividades gerais (itens de 25 a 28). O item 6 desta questão, perguntando se o cão parece incapaz de ouvir sons baixos, visa identificar uma possível perda de acuidade auditiva que justifique comportamentos como não responder quando chamado ou aumento de irritabilidade, não sendo então estes sinais considerados como contribuintes para caracterizar a DCC.

3.3 Avaliação dos Dados

Questionário 1 - Foram considerados como apresentando disfunção em uma categoria os cães cujos proprietários informaram pelo menos duas alterações dentro da categoria, contanto que estes sinais só tivessem se manifestado a partir dos 8 anos de idade ou tivessem apresentado piora desde então.

Considerou-se uma disfunção leve quando houve disfunção em apenas uma categoria e disfunção severa quando houve disfunção em duas ou mais categorias, seguindo-se o sistema de avaliação do estudo realizado por Neilson et al. (2001).

A partir dos dados obtidos, foi feita uma análise da idade, raça e sexo dos animais com sinais compatíveis com DCC, bem como se houve correlação entre o tipo de moradia, presença de outros animais no ambiente, tempo que o animal fica sozinho, prática de exercícios, doenças pré-existentes e uso de medicamentos e a ocorrência destes sinais.

Foi ainda avaliado o impacto destes sinais na interação do cão com a família e o quanto os proprietários estão dispostos a tratarem seus cães.

Questionário 2 – De acordo com a opção assinalada, foram atribuídos pontos, e o somatório destes pontos foi interpretado, conforme demonstrado no Anexo C.

Ainda que nas possibilidades de interpretação de resultados da escala DCARI original não conste a DCC, quadros como distímia e depressão involutiva, apontados como resultados para cães com pontuações a partir de 22, caracterizam-se por diversas alterações cognitivas, sugerindo que estes animais podem ser cães com DCC. Assim, para fins deste estudo, serão considerados cães com envelhecimento normal (pontuação até 15), passíveis de reavaliação em 6 meses (pontuação de 16 a 21) e com anormalidades no envelhecimento (pontuação a partir de 22).

3.4 Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa BioEstat 5.0 para Windows.

Os resultados obtidos nos dois questionários foram comparados, para avaliar se houve correlação entre eles, através do Coeficiente de Correlação de Spearman.

A possível influência da idade, sexo, estado reprodutivo (animais castrados ou inteiros), tipo de moradia, presença de outros animais na casa, o fato de ficar ou não sozinho em casa, a prática de exercícios ou passeios, o uso de medicamentos e a ocorrência de outras doenças previamente diagnosticadas sobre a ocorrência de sinais sugestivos de DCC foi avaliada pelo teste de qui-quadrado, individualmente.

Posteriormente, uma análise de regressão logística múltipla foi aplicada, considerando-se a ocorrência de DCC como variável dependente e os demais quesitos acima descritos como variáveis independentes. Uma variável foi considerada como sendo positivamente associada à ocorrência de DCC quando o *odds ratio* (OR) foi maior do que 1 e negativamente quando o OR foi menor do que 1.

Os resultados dos testes foram considerados significativos quando apresentaram $p < 0,05$.

Os proprietários foram contactados por telefone ou e-mail sempre que houve dúvida ou incompletude das informações fornecidas nos questionários e, nos casos de cães com sinais de DCC, foram alertados para tal e convidados para nova entrevista a fim de permitir uma avaliação mais detalhada do cão e para serem instruídos quanto às possibilidades terapêuticas (medicamentosas e de manejo).

4 RESULTADOS

4.1 Resultados Gerais

Foram coletados dados referentes a 77 cães (Anexo D), pertencentes a 63 proprietários (sendo 57 proprietários com 1 cão, três proprietárias com 2 cães, duas proprietárias com 3 cães e uma proprietária com 8 cães). Dos 77 animais, 47 (61%) eram fêmeas (22 inteiras e 25 castradas) e 30 (39%) eram machos (15 inteiros e 15 castrados). A idade dos cães variou de 8 a 17 anos, com média de 10,83 anos, sendo 37 cães (48,05%) com idade entre 8 e 10 anos, 29 (37,66%) com idade entre 11 e 13 anos, 10 (12,99%) com idade entre 14 e 16 anos e apenas 1 cão (1,30%) com 17 anos de idade. Em relação às raças, houve maior número de cães sem raça definida (SRD), somando 21 no total (27,30%), seguidos de cães da raça Poodle (18 cães – 23,38%) e Teckel (10 cães – 12,99%), havendo ainda 6 Labradores (7,79%), 5 Cocker Spaniels (6,49%), 2 Golden Retrievers (2,60%), 2 Pinschers (2,60%) e 1 representante (1,30% cada) de cada uma das seguintes raças: Akita, Bichón Frise, Boxer, Chow chow, Dálmata, Dog Alemão, Fox Paulistinha, Husky Siberiano, Lhasa Apso, Maltês, Pit Bull, Rottweiler e Yorkshire Terrier.

Em relação à procedência dos cães (Anexo D), 1 cão foi proveniente do estado de São Paulo, de São José dos Campos, bairro de Vista Verde, e os 76 restantes foram provenientes do estado do Rio de Janeiro, sendo 1 de Mangaratiba, 2 de Niterói, 1 de Nova Iguaçu, 1 de Petrópolis, 1 de Queimados, 1 de São Gonçalo, 1 de Seropédica, 3 de Volta Redonda e os demais 65 do município do Rio de Janeiro, distribuídos pelos seguintes bairros: Bangu (1), Barra da Tijuca (10), Botafogo (6), Campo Grande (6), Cascadura (1), Copacabana (1), Estácio (1), Flamengo (1), Grajaú (1), Ilha do Governador (1), Jacarepaguá (13), Leblon (2), Olaria (1), Oswaldo Cruz (1), Penha (1), Recreio dos Bandeirantes (4), Sulacap (1), Tijuca (1), Vargem Grande (8), Vargem Pequena (1), Vila da Penha (1) e Vila Isabel (2). Em relação ao tipo de moradia onde viviam, 27 viviam em apartamentos, sendo que 1 vivia em apartamento com cobertura, e 50 viviam em casa, sendo que 48 viviam em casas com quintal / jardim e apenas 2 em casas sem quintal / jardim.

4.2 Cães sem Sinais de DCC

Dos 77 cães, 48 (62,34%) não apresentaram sinais compatíveis com DCC, sendo pertencentes a 37 diferentes proprietários (incluindo 7 dos 8 cães pertencentes a uma mesma proprietária). Destes, 29 eram fêmeas (15 inteiras e 14 castradas) e 19 eram machos (11 inteiros e 8 castrados), com idade variando de 8 a 16 anos, média de 10,37 anos, sendo 25 com idade entre 8 e 10 anos (32,47% do total, 67,57% dos nesta faixa etária), 19 com idade entre 11 e 13 anos (24,68% do total, 65,52% dos nesta faixa etária) e 3 com idade maior que 13 anos (3,90% do total, 27,27% dos nesta faixa etária) (Figura 1). Com relação às raças, a maioria dos cães (16) eram sem raça definida, seguidos de cães das raças Poodle (10), Teckel (8), Labrador (4), Golden Retriever (2) e 1 cão de cada uma das seguintes raças: Akita, Bichón Frise, Boxer, Chow chow, Dálmata, Fox Paulistinha, Husky Siberiano e Rottweiler.

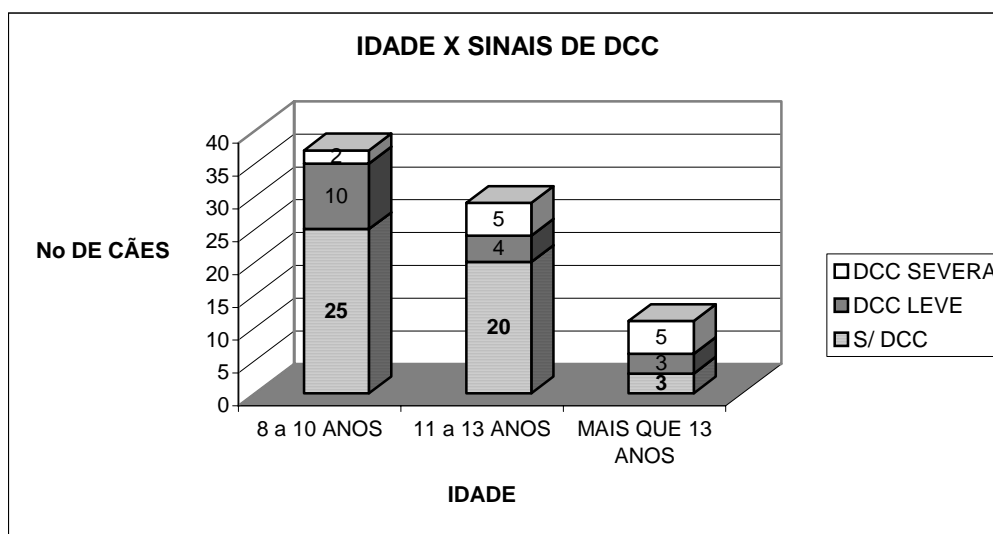


Figura 1 – Relação idade versus sinais de DCC, em caninos a partir de 8 anos de idade, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, na Policlínica Veterinária da Universidade Estácio de Sá e em outras clínicas veterinárias particulares e através de e-mail. UFRRJ, Seropédica 2010.

4.3 Cães com Sinais de DCC

Dos 77 cães do estudo, 29 (37,66%) apresentaram sinais compatíveis com DCC, sendo 17 cães (22% do total; 58,62% dos com DCC) com disfunção leve e 12 cães (15,58% do total; 41,38% dos com DCC) com disfunção severa (Figura 1).

Dos 29 proprietários destes cães com sinais de DCC, 14 relataram que os sinais apresentados por seus cães não atrapalhavam em nada a convivência com seus animais (8 cães com sinais de DCC leve; 6 cães com sinais de DCC severa), mas ainda assim 13 proprietários disseram que estariam dispostos a tratar seus cães, e apenas 1 destes 13 relatou que não faria um tratamento se este fosse por toda a vida do animal. Seis proprietários relataram que os sinais de DCC atrapalhavam pouco a convivência com seus cães (5 com sinais de DCC leve, 1 com sinais de DCC severa), estando todos dispostos a realizar um tratamento disponível, mesmo que se estendesse por toda a vida do animal. Quatro proprietários relataram que os sinais de DCC atrapalhavam razoavelmente a convivência com os cães (3 com sinais de DCC leve; 1 com sinais de DCC severa), estando todos dispostos a tratar os animais, porém um dos proprietários não faria o tratamento se este fosse por toda a vida do cão (proprietário do cão número 63 – Anexos D e E). Os 5 proprietários restantes relataram que os sinais de DCC atrapalhavam muito a convivência com os cães (1 com sinais de DCC leve, 4 com sinais de DCC severa), todos estando dispostos a realizar um tratamento, mesmo que por toda a vida do animal (proprietários dos cães de número 3, 4, 59, 66, 69 – Anexos D e E).

4.3.1 Cães com sinais de DCC leve (alterações em uma categoria)

Dos 17 cães que apresentaram sinais compatíveis com DCC leve, 10 eram fêmeas (5 inteiras e 5 castradas) e 7 eram machos (3 inteiros e 4 castrados). A idade dos cães variou de 8 a 15 anos, média 10,82 anos, sendo 10 com idade entre 8 e 10 anos (12,99% do total, 27,03% dos nesta faixa etária), 4 com idade entre 11 e 13 anos (5,19% do total, 13,79% dos

nesta faixa etária) e 3 com idade maior que 13 anos (3,90% do total, 27,27% dos nesta faixa etária) (Figura 1). Com relação às raças, a maioria dos cães (4) eram sem raça definida, seguidos de cães das raças Poodle (3), Cocker Spaniel (3) e 1 cão de cada uma das seguintes raças: Dog Alemão, Labrador, Lhasa Apso, Maltês, Pinscher, Pit Bull e Yorkshire Terrier.

Em relação às categorias de sinais de DCC, 7 cães apresentaram mudanças na interação social / ambiental, 4 apresentaram alterações nas atividades gerais, 3 apresentaram mudanças no ciclo de sono-vigília, 2 apresentaram sinais de perda do treinamento higiênico e apenas 1 apresentou sinais de desorientação.

4.3.2 Cães com sinais de DCC severa (alterações em duas ou mais categorias)

Dos 12 cães que apresentaram sinais compatíveis com DCC severa, 8 eram fêmeas (2 inteiras e 6 castradas) e 4 eram machos (1 inteiro e 3 castrados). A idade dos cães variou de 8 a 17 anos, média 12,58 anos, sendo 2 com idade entre 8 e 10 anos (16,67% do total, 5,40% dos nesta faixa etária), 5 com idade entre 11 e 13 anos (41,67% do total, 17,24% dos nesta faixa etária) e 5 com idade maior que 13 anos (41,67% do total, 45,45% dos nesta faixa etária) (Figura 1). Com relação às raças, a maioria dos cães (5) eram da raça Poodle, seguidos de cães das raças Cocker Spaniel (2), Teckel (2) e 1 cão de cada uma das seguintes raças: Labrador, Pinscher e SRD.

Em relação às categorias de sinais de DCC, 11 cães apresentaram mudanças na interação social / ambiental, 4 apresentaram alterações nas atividades gerais, 6 apresentaram mudanças no ciclo de sono-vigília, 8 apresentaram sinais de perda do treinamento higiênico e 4 apresentaram sinais de desorientação. Sete cães apresentaram alterações em 2 categorias (média de idade 12 anos), um cão apresentou alteração em 3 categorias (média de idade 14 anos) e quatro cães apresentaram alterações em 4 categorias (média de idade 13,25 anos).

4.4 Correlação entre os Questionários

Houve correlação altamente significativa (coeficiente de correlação de Spearman, $p < 0,0001$) entre os resultados obtidos nos questionários 1 e 2 quanto à ocorrência de sinais sugestivos de DCC e alterações do envelhecimento, respectivamente. O grau de associação entre estes resultados, todavia, foi moderado (coeficiente = 0,5).

4.5 Fatores Contribuintes para Ocorrência de Sinais Sugestivos de DCC

Ao ser realizado o teste do qui-quadrado comparando-se cada variável com a ocorrência ou não de sinais de DCC, as comparações que apresentaram valores significativos foram idade, com aumento no número de casos suspeitos de DCC com o avançar da idade ($p=0,01$), ocorrência de doenças (Anexo F), com maior número de animais com doenças já diagnosticadas apresentando sinais de DCC ($p=0,02$), presença de outros animais na casa (incluindo pelo menos mais 1 cão) associada a um maior número de cães com sinais de DCC ($p < 0,01$) e estado reprodutivo de machos, com maior ocorrência de casos suspeitos de DCC entre machos castrados ($p=0,01$).

Realizando-se uma Análise de Regressão Logística Múltipla, o teste como um todo não foi significativo ($p=0,07$), porém as variáveis idade ($p=0,035$; OR 1,32) e ocorrência de doenças ($p=0,33$; OR 5,33) foram positivamente associadas à ocorrência de sinais de DCC, sugerindo que a chance do cão apresentar sinais de DCC é 1,3 vezes maior conforme o avançar da idade e 5,3 vezes maior quando há uma doença concomitante. Outras variáveis

que se mostraram positivamente associadas à ocorrência de sinais de DCC, porém com valores não estatisticamente significativos foram presença de outros animais na casa ($p=0,7$; OR 1,28), o fato do animal ficar sozinho em casa ($p=0,5$; OR 1,39) e o fato do animal ser castrado ($p=0,7$; OR 1,16). As demais variáveis também não apresentaram valores estatisticamente significativos, porém mostraram-se negativamente associadas à ocorrência de sinais de DCC, sendo elas: o fato de viver em moradia com quintal / jardim ($p=0,3$; OR 0,54) e o fato de ir à rua / praticar exercícios ($p=0,2$; OR 0,44). Estes resultados foram confirmados executando-se uma Regressão Logística Simples com cada variável separadamente, com ligeiras mudanças nos valores de p e OR.

5 DISCUSSÃO

O questionário 1 utilizado no presente estudo foi confeccionado com base nos sinais clínicos de DCC reportados em outros trabalhos (NEILSON et al., 2001; LANDSBERG et al., 2005; OSELLA et al., 2007), porém não foi ainda validado para o seu diagnóstico específico. Ainda assim, quando comparado com os resultados obtidos pela escala DCARI, que já teve seus resultados correlacionados com achados histopatológicos, apresentou correlação altamente significativa, ainda que o grau de associação entre os resultados tenha sido moderado, o que se justifica pelo fato de serem estilos diferentes de questionários, que não apresentam equivalência direta entre suas possibilidades de resultados.

O percentual de cães com sinais de DCC encontrados neste estudo (37,66% - 29/77) foi intermediário ao valor encontrado em outros estudos - 22,5% (73/325) no estudo de Azkona et al. (2009); 73,97% (75/102) no estudo de Osella et al. (2007). Em relação ao percentual de animais com sinais em uma ou mais categorias, os valores encontrados foram também intermediários, quando comparados aos valores encontrados em estudos similares, sendo 22% dos cães com alterações em uma categoria (14,1% em Azkona et al., 2009; 41,18% em Osella et al., 2007) e 15,58% dos cães com alterações em duas ou mais categorias (8,4% em Azkona et al., 2009; 32,35% em Osella et al., 2007).

Similar ao relatado por Azkona et al. (2009), houve um decréscimo no número de animais incluídos no estudo conforme o aumento da idade, porém corroborando com os resultados de outros autores, houve um aumento no percentual de casos sugestivos de DCC severa conforme o avançar da idade (NEILSON et al., 2001; OSELLA et al., 2007; AZKONA et al., 2009).

A principal categoria afetada foi a que engloba mudanças na interação social / ambiental, sendo esta categoria também bastante afetada nos estudos de Osella et al. (2007) e Azkona et al. (2009), não sendo possível uma comparação de igual para igual dos percentuais encontrados em cada categoria afetada por haver algumas divergências entre as categorias e os sinais englobados dentro de cada categoria, de acordo com os diferentes autores.

Não foi possível relacionar a ocorrência de casos suspeitos de DCC com as diferentes raças de cães nem com os locais de procedência, uma vez que houve pequeno número de cães representando diversas raças e locais. Todavia, a forma como foram distribuídos os questionários e a grande variedade de locais de procedência dos animais sugere que tenhamos conseguido obter dados referentes a animais bastante heterogêneos, criados por proprietários de diferentes poderes aquisitivos e submetidos a diferentes tipos de criação.

No presente estudo não foram excluídos os animais que apresentavam doenças previamente diagnosticadas, inclusive as falências de órgãos e as endocrinopatias, que foram critérios de exclusão nos estudos de outros autores (OSELLA et al., 2007; AZKONA et al., 2009). Encontramos, proporcionalmente, um maior número de animais com doenças já diagnosticadas apresentando sinais de DCC, com diferença estatisticamente significativa, o que poderia significar uma falha no estudo, com superestimação do número de casos suspeitos de DCC, quando na verdade os sinais encontrados poderiam ser consequência das doenças apresentadas pelos cães, porém já foi demonstrado que outras doenças podem estar ocorrendo junto com a DCC, até mesmo agravando sua apresentação, sendo muitas vezes o efeito combinado da doença e do envelhecimento físico e mental que resulta nas desordens comportamentais encontradas, mas os sinais encontrados dentro das diferentes categorias não são tipicamente consequência destas doenças, a não ser que haja o envolvimento de degeneração do sistema nervoso central (NEILSON et al., 2001; FRANK, 2002; OSELLA et al., 2007).

As observações de nosso estudo estiveram de acordo com as afirmações anteriormente citadas, uma vez que 24 cães com doenças previamente diagnosticadas não apresentaram diagnóstico presuntivo de DCC (Anexo F), ainda que houvesse casos de doenças cardiorrespiratórias (3 cães), osteoarticulares (8 cães), endocrinopatias (4 cães) e 1 cão que já tinha apresentado três episódios de convulsão, quadros estes comumente incriminados de causarem sinais equivalentes aos encontrados na DCC. De forma semelhante, dos 22 cães que já apresentavam doenças diagnosticadas no momento do estudo e apresentaram diagnóstico presuntivo de DCC (Anexo F), muitos dos sinais encontrados não poderiam ser justificados pelas doenças apresentadas, como necessidade de contato constante em dois cães com doenças cardiorrespiratórias e sinais de desorientação em um cão com doença periodontal. Entretanto, em outros casos havia uma possível relação entre os sinais encontrados e as doenças diagnosticadas, como perda do treinamento higiênico em um cão com insuficiência renal e alterações no ciclo de sono-vigília em cães com doenças cardiorrespiratórias, ainda que na maioria dos casos não fosse possível relacionar todos os sinais apresentados por estes animais com as doenças diagnosticadas. Estas últimas observações corroboram que há necessidade de uma avaliação comportamental mais aprofundada dos animais suspeitos (OSELLA et al., 2007) e da busca de critérios clínicos mais sistemáticos para o diagnóstico diferencial da DCC, além de se realizar um acompanhamento criterioso de sua progressão (HEAD, 2001), até mesmo para avaliar o possível surgimento de novas desordens médicas ou agravamento de condições já existentes (RUEHL; HART, 1998). É preciso ainda realizar maiores experimentos para correlacionar sinais comportamentais, emocionais e cognitivos com marcadores biológicos e análise de lesões cerebrais post-mortem (OSELLA et al., 2007).

O fato da presença de outros animais (incluindo outros cães, em todos os casos) na casa ter sido associada a um maior número de cães com sinais de DCC inicialmente foi surpreendente, visto que jogos, brincadeiras, estimulação social e exercícios parecem ajudar a manter a função cognitiva em cães (MILGRAM et al., 2003; LANDSBERG et al., 2005). Este raciocínio explicaria o fato do animal ficar sozinho em casa ter sido positivamente associado à ocorrência de sinais de DCC, assim como o fato de viver em moradia com quintal / jardim e o fato de ir à rua / praticar exercícios terem sido negativamente associados aos sinais de DCC, ainda que esta correlação não tenha sido significativa. Desta forma, seria esperado que um cão que possui a companhia de outro tivesse maior estimulação social, com maior possibilidade de brincar e se exercitar. Uma hipótese para explicar esta aparente discordância é que a relação entre o cão estudado e os outros animais na casa seja de alguma forma estressante, muitas vezes levando a um isolamento social do cão. Ainda que este parâmetro tenha sido significativo apenas pelo teste do qui-quadrado e não pela regressão logística, nesta também sugeriu-se uma associação positiva entre a presença de outros animais e a ocorrência de sinais de DCC.

O achado de uma maior ocorrência de casos suspeitos de DCC entre machos castrados pelo teste do qui-quadrado sugere um possível efeito neuroprotetor da testosterona, o que já foi especulado por outros autores, em estudos com humanos e animais (BARRETT-CONNOR et al., 1999; MOFFAT et al., 2002; BIALEK et al., 2004; LANDSBERG et al., 2005; LANDSBERG, 2005), ainda que este não tenha sido um achado em estudos similares (NEILSON et al., 2001; AZKONA et al., 2009), tendo-se apenas observado que machos castrados foram significativamente mais afetados que fêmeas castradas no que se refere à alterações na orientação (NEILSON et al.; 2001). Quando considerados animais castrados versus animais inteiros, no geral, houve associação positiva da castração com a ocorrência de sinais de DCC pela regressão logística múltipla, porém não significativa, o mesmo relatado por Azkona et al. (2009).

As variáveis que apresentaram valores divergentes nos testes de qui-quadrado e na regressão logística merecem estudos mais aprofundados, com um maior número de animais. A percepção por parte dos proprietários do quanto os sinais de DCC atrapalham na convivência com seus cães variou de “nada” a “muito”, não sendo possível estabelecer uma relação direta entre a gravidade da DCC e uma pior convivência com o cão, possivelmente em decorrência da diferente relação destes cães com seus proprietários e da sensibilidade individual dos proprietários. Entretanto, dos cinco proprietários que relataram que os sinais de DCC atrapalhavam muito na convivência com seus animais, quatro eram proprietários de cães com DCC severa. Estas informações estão de acordo com as afirmações de Landsberg (2005), de que muitos proprietários encontram dificuldades para lidar com cães com sinais de DCC, podendo haver um enfraquecimento ou mesmo ruptura dos laços entre o cão e seu proprietário, transformando uma relação próxima e positiva em uma relação distante e até negativa.

Durante o preenchimento dos questionários ou os posteriores contatos com os proprietários para eventuais esclarecimentos de dúvidas sobre as respostas fornecidas, muitos proprietários relataram que só então estavam percebendo as alterações comportamentais apresentadas por seus cães ou então que não sabiam que as alterações encontradas poderiam ser patológicas no envelhecimento. Isto vai de acordo com as observações de outros autores, que relatam que muitas vezes os proprietários não discutem com os veterinários de seus cães estas alterações comportamentais por acreditarem ser processos intratáveis e irreversíveis decorrentes do envelhecimento (OSELLA et al., 2007; AZKONA et al., 2009). Assim, ressalta-se a importância da realização de um esforço para que a DCC deixe de ser considerada uma alteração normal no envelhecimento e passe a ser vista como uma condição patológica (FRANK, 2002).

Dos 29 proprietários de cães com sinais compatíveis com DCC, 28 mostraram-se dispostos a tratar seus animais, sendo que 26 deles fariam o tratamento mesmo que fosse por toda a vida do animal. Estas informações demonstram a importância destes cães para seus proprietários, que muitas vezes os consideram como membros da família, e também sugerem que o desenvolvimento de tratamentos eficazes para DCC ou retardo dos processos de envelhecimento em geral podem beneficiar não apenas os cães, mas também os seus proprietários, melhorando a qualidade de vida de ambos, conforme observado por outros autores (INGRAM; WILLIAMS, 2002; MARTHE, 2009). Pela participação em nosso estudo, estes proprietários já demonstraram ser observadores atentos de seus cães e estarem dispostos a preencher questionários, mesmo que extensos, sobre o comportamento deles. Pela sua disponibilidade em tratar seus animais, pode-se especular ainda que estejam dispostos a deixar seus animais participarem de estudos clínicos, conforme sugerido por Trojanowski (2008), o que poderia contribuir para o estudo da patogênese e possibilidades de tratamento não só para DCC, mas também para doenças similares em humanos, como o Alzheimer (TROJANOWSKI, 2008).

6 CONCLUSÕES

- 1- O questionário apresentado foi coerente com o DCARI
- 2- O questionário elaborado no presente estudo (questionário 1) mostrou-se de fácil aplicação e forneceu informações relevantes para triagem de casos suspeitos de DCC, podendo ser aplicado na rotina clínica veterinária, com a possibilidade de ser preenchido até mesmo pelos proprietários que estão aguardando atendimento ou a execução de algum tipo de exame.
- 3- A frequência de casos sugestivos de DCC foi de 37,66% em cães com mais de 8 anos
- 4- São fatores predisponentes a idade, a presença de outros quadros mórbidos, a convivência com outros animais, e a castração em machos
- 5- Os proprietários de animais com DCC gostariam de tratar o quadro mórbido, sendo que a maioria daqueles com cães com DCC severa vêem o quadro mórbido como um empecilho para uma boa convivência entre eles.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma próxima etapa do trabalho aqui apresentado deverá consistir em um aumento no número de cães incluídos na pesquisa e uma tentativa de correlacionar as alterações comportamentais encontradas com alterações cerebrais avaliadas em um exame post-mortem.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZKONA, G.; GARCÍA-BELENQUER, S.; CHACÓN, G.; ROSADO, M.; LEÓN, M.; PALACIO, J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p 87-90, 2009.
2. BAIN, M.; HART, B.; CLIFF, K.; RUEHL, W. Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 218, n. 11, p. 1792-1795, 2001.
3. BARRETT-CONNOR, E.; GOODMAN-GRUEN, D.; PATAY, B. Endogenous Sex Hormones and Cognitive Function in Older Men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 3681–3685, 1999.
4. BIALEK, M.; ZAREMBA, P.; BOROWICZ, K.; CZUCZWAR, S. Neuroprotective Role of Testosterone in the Nervous System. **Polish Journal of Pharmacology**, v. 56, p. 509-518, 2004.
5. BORRÀS, D.; FERRER, I.; PUMAROLA M. Age-related Changes in the Brain of the Dog. **Vet Pathol**, v. 36, p. 202–211, 1999.
6. BUSTAMANTE, S.; BOTTINO, C.; LOPES, M.; AZEVEDO, D.; HOTOTIAN, S.; LITVOC, J.; JACOB FILHO, W. Instrumentos Combinados na Avaliação de Demência em Idosos. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3-A, p. 601-606, 2003.
7. COLLE, M.; HAUW, J.; CRESPEAU, F.; UCHIHARA, T.; AKIYAMA, H.; CHECLER, F.; PAGEAT, P.; DUYKAERTS, C. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. **Neurobiology of Aging**, v.21, p. 695–704, 2000.
8. CUMMINGS, B.; HEAD, E.; RUEHL, W.; MILGRAM, N.; COTMAN, C. The Canine as an Animal Model of Human Aging and Dementia. **Neurobiology of Aging**, v. 17, n.2, p. 259-268, 1996.
9. FRANK, D. Cognitive Dysfunction in Dogs. Hill's European Symposia on Canine Brain Ageing 2002. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/Hills/brain/frank.pdf?LA=1>. Acesso em 05 jul. 2007.
10. FREITAS, E.P.; RAHAL, S.C.; CIANI, R.B. Distúrbios Físicos e Comportamentais em Cães e Gatos Idosos. **Archives of Veterinary Science**, v. 11, n. 3, p.26-30, 2006.
11. GOLINI, L.; COLANGELI, R.; TRANQUILLO, V.; MARISCOLI, M. Association between neurologic and cognitive dysfunction signs in a sample of aging dogs. **Journal of Veterinary Behavior**, v.4, p. 25-30, 2009.
12. HEAD, E. Brain Aging in Dogs: Parallels with Human Brain Aging and Alzheimer's Disease. **Veterinary Therapeutics**, v. 2, n. 3, p. 247-260, 2001.

13. HEAD, E.; CALLAHAN, H.; CUMMINGS, B.; COTMAN, C.; RUEHL, W.; MUGGENBERG, B.; MILGRAM, N. Open field activity and human interaction as a function of age and breed in dogs. **Physiology & Behavior**, v. 62, n. 5, p. 963 – 971, 1997.
14. HEATH, S. Canine Dementia – It’s Diagnosis, Treatment and Medical Differentials. WSAVA 2004 Congress. Disponível em: www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2004&PID=8576&O=Generi<. Acesso em: 01 jul. 2007.
15. HEIBLUM, M.; LABASTIDA, R.; CHAVES, G.; TEJEDA, A. “Didy,” a clinical case of cognitive dysfunction syndrome. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 2, p. 68-72, 2007.
16. INGRAM, D.; WILLIAMS, N. Neurobiology of Cognitive Dysfunction Syndrome in Dogs. **Clinical and Nutritional Management of Senior Dogs and Cats (WSAVA 2002)**, p 31-36, 2002.
17. LANDSBERG, G. Brain aging in dogs and cats. In: **Neuroprotection for a successful aging**. Innovet, 2003, p. 3-12.
18. LANDSBERG, G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 29, p 471-479, 2005.
19. LANDSBERG, G.; ARAUJO, A. Behavior Problems in Geriatric Pets. **Vet Clin Small Anim**, v. 35, p. 675-698, 2005.
20. LANDSBERG, G.; HUNTHAUSEN, W.; ACKERMAN, L. In: _____. **Problemas Comportamentais do Cão e do Gato**. São Paulo: Roca, 2005, cap 12, p.243-275
21. MARTHE, M. Nossa Família Animal. **Revista Veja**, 22 de julho de 2009, edição 2122, ano 42, no 29, p.84-92.
22. MILGRAM, N.; SIWAK, C.; GRUET, P.; ATKINSON, P.; WOEHLÉ, F.; CALLAHAN, H. Oral Administration of Adrafinil Improves Discrimination Learning in Aged Beagle Dogs. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 66, n. 2, p. 301-305, 2000.
23. MILGRAM, N.; HEAD, E.; ZICKER, S.; IKEDA-DOUGLAS, C.; MURPHEY, H.; MUGGENBERG, B.; SIWAK, C.; TAPP, P.; LOWRY, S.; COTMAN, C. Long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependent impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. **Experimental Gerontology**, v. 39, p.753-765, 2004.
24. MOFFAT, S.; ZONDERMAN, A., METTER, E.; BLACKMAN, M.; HARMAN, S.; RESNICK, S. Longitudinal Assessment of Serum Free Testosterone Concentration Predicts Memory Performance and Cognitive Status in Elderly Men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87, p. 5001–5007, 2002.

25. NEILSON JC, HART BL, CLIFF KD, RUEHL WW. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 218, n. 11, p. 1787-1791, 2001.
26. NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C.; DAMASCENO, B.; BRUCKI, S.; ANGHINAH, R. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil - Avaliação Cognitiva e Funcional. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3-A, p. 720-727, 2005.
27. OSELLA, M.; RE, G.; ODORE, R.; GIRARDI, C.; BADINO, P.; BARBERO, R.; BERGAMASCO, L. Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 105, p. 297–310, 2007.
28. PUGLIESE, P.; CARRASCO, J.; ANDRADE, C.; MAS, E.; MASCORT, J.; MAHY, N. Severe cognitive impairment correlates with higher cerebrospinal fluid levels of lactate and pyruvate in a canine model of senile dementia. **Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat**, v. 24, p. 675-692, 2005.
29. RÈME, C.; DRAMARD, V.; KERN, L.; HOFMANS, J.; HALSBERGHE, C.; MOMPIELA, D. Effect of S-Adenosylmethionine Tablets on the Reduction of Age-Related Mental Decline in Dogs: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. **Veterinary Therapeutics**, v. 9, n. 2, summer 2008.
30. RUEHL, W.W.; ENTRIKEN, T.L.; MUGGENBURG, B.A.; BRUYETTE, D.S.; GRIFFITH, W.C.; HAHN, F.F. Treatment with L-deprenyl prolongs life in elderly dogs. **Life Sciences**, v. 61, n. 11, p. 1037-1044, 1997.
31. RUEHL, W.W.; HART, B.L. In: DODMAN, N.H.; SHUSTER, L. **Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders**. Iowa: Blackwell Science, 1998, cap 13, p.283-303.
32. SHETTLEWORTH, S.J. Animal Cognition and Animal Behaviour. **Animal Behaviour**, v. 61, p. 277-286, 2001.
33. SHI, C.; LIU, J.; WU, F.; YEW, D. Ginkgo biloba Extract in Alzheimer's Disease: From Action Mechanisms to Medical Practice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, p. 107-123, 2010.
34. SIWAK, C.; TAPP, P.; MILGRAM, N. Effect of Age and Level of Cognitive Function on Spontaneous and Exploratory Behaviors in the Beagle Dog. **Learning & Memory**, v. 8, p. 317–325, 2001.
35. STUDZINSKI, C.; CHRISTIE, L.; ARAUJO J.; BURNHAM, W.; HEAD, E.; COTMAN, C.; MILGRAM, N. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 86, p.197-204, 2006.
36. TROJANOWSKI, J.; HENDRICKS, J.; JEDRZIEWSKI, K.; JOHNSON, F.; MICHEL, K.; HESS, R.; CANCRO, M.; SLEEPER, M.; PIGNOLO, R.; TEFF, K.; AGUIRRE, G.; LEE, V.; LAWLER, D.; PACK, A.; DAVIES, P. Exploring

human/animal intersections: Converging lines of evidence in comparative models of aging. **Alzheimer's & Dementia**, v.4, p.1–5, 2008.

9 ANEXOS

- ANEXO A Questionário 1
- ANEXO B Questionário 2
- ANEXO C Atribuição de pontos do questionário 2, de acordo com a opção assinalada
- ANEXO D Quadro 1 - Resultados gerais
- ANEXO E Quadro 2 – Resultados obtidos com os questionários 1 e 2
- ANEXO F Quadro 3 – Cães com doenças previamente diagnosticadas, recebendo ou não tratamento, e sua relação com a ocorrência de sinais de disfunção cognitiva canina (DCC)

ANEXO A

QUESTIONÁRIO 1

A expectativa de vida dos cães tem sido cada vez maior e, com o envelhecimento, aumenta o risco de desenvolvimento de problemas físicos e comportamentais. Às vezes, condições consideradas normais para a idade podem ser problemas de comportamento não diagnosticados, que poderiam ser tratados para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao cão e melhorar sua relação com seu proprietário.

Para saber se o seu cão tem chance de ser um desses animais em que o diagnóstico de um distúrbio de comportamento ainda não foi feito, favor preencher o questionário abaixo:

Data de hoje: ____/____/____

Dados do proprietário:

Nome: _____ Tel (res): _____ Celular: _____ Bairro: _____

E-mail: _____

Moradia: () Casa com quintal / jardim () Casa sem quintal / jardim () Apartamento

Dados do animal:

Nome: _____ Sexo: _____ Raça: _____ Idade: _____

Castrado(a)? () NÃO () SIM Há quanto tempo? _____ Motivo: _____

1 – Há quanto tempo você está com o seu cão?

2 – Quantos animais há na casa no total? E de que espécie eles são (cães, gatos, pássaros...)?

3 – O seu animal fica sozinho em casa?

() Não () Sim. Por quanto tempo? _____

4 – O seu animal vai à rua / pratica exercícios?

() Não () Sim. Com que frequência? _____

5 – O seu animal faz uso de algum medicamento?

() Não () Sim. Qual(is)? _____

6 – O seu animal apresenta alguma doença já diagnosticada pelo veterinário?

() Não () Sim. Qual(is)? _____

7 – Assinale caso o seu cão apresente algum dos comportamentos abaixo:

Comportamento	SIM	NÃO	Há quanto tempo? (meses / anos)	Houve piora desde que identificou a alteração?	
				SIM	NÃO
1) Perde-se em locais familiares					
2) Vai para a porta errada / o lado errado da porta para sair					
3) Empaca ao invés de desviar de obstáculos					
4) Anda sem parar, sem propósito aparente					
5) Olha fixo no espaço					
6) Parece incapaz de ouvir sons baixos					
7) Apresenta inquietação durante o sono					
8) Acorda durante a noite e fica agitado					
9) Dorme mais durante o dia do que anteriormente					
10) Evacua / urina dentro de casa, em local inapropriado					
11) Evacua / urina na frente dos proprietários, em local inapropriado					
12) Evacua / urina na área de dormir					
13) Sai de casa e evacua / urina dentro de casa, na volta					
14) Demonstra menos interesse em carinho / contato					
15) Deixa de cumprimentar quando alguém chega					
16) Tem dificuldade para reconhecer pessoas / animais familiares					
17) Briga / evita contato com outros animais					
18) Tem necessidade de contato constante / superdependente					
19) Deixa de responder quando chamado					
20) Se recusa a brincar / passear					
21) Parece sempre irritado					
22) Se irrita quando manipulado					
23) Fica o tempo todo inquieto / agitado					
24) Fica mais choroso / ansioso / triste quando deixado sozinho					
25) Late / chora mais que o de costume					

Comportamento	SIM	NÃO	Há quanto tempo? (meses / anos)	Houve piora desde que identificou a alteração?	
				SIM	NÃO
26) Esquece comandos / tarefas anteriormente aprendidas					
27) Parece incapaz / lento para aprender novas tarefas					
28) Se lambe / morde excessivamente, sem motivo aparente					

As próximas questões deverão ser respondidas somente se algum dos itens da questão anterior tiver sido assinalado com "SIM":

8 – O quanto estes sinais atrapalham na sua convivência ou de sua família com o seu animal?

Muito Razoável Pouco Nada

9 – Se houvesse um tratamento para melhora desses sinais, você gostaria de fazê-lo?

Não Sim

10 – Mesmo que esse tratamento fosse para o resto da vida do animal, você faria?

Não Sim

Obrigada pela sua participação! Caso seu animal apresente indícios de problema comportamental, entrarei em contato.

Atenciosamente, Liliane Narciso Pantoja – Médica Veterinária – CRMV RJ 7448

ANEXO B

QUESTIONÁRIO 2

A expectativa de vida dos cães tem sido cada vez maior e, com o envelhecimento, aumenta o risco de desenvolvimento de problemas físicos e comportamentais. Às vezes, condições consideradas normais para a idade podem ser problemas de comportamento não diagnosticados, que poderiam ser tratados para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao cão e melhorar sua relação com seu proprietário.

Para saber se o seu cão tem chance de ser um desses animais em que o diagnóstico de um distúrbio de comportamento ainda não foi feito, favor preencher o questionário abaixo:

Data de hoje: ____/____/____

Dados do proprietário:

Nome: _____ Tel (res): _____ Celular: _____ Bairro: _____

E-mail: _____

Dados do animal:

Nome: _____ Sexo: _____ Raça: _____ Idade: _____

Castrado(a)? () NÃO () SIM Há quanto tempo? _____ Motivo: _____

1 – Quanto à ingestão de alimentos, seu cão:

- a) () Come muito e/ou apressadamente
- b) () Come pouco / tem falta de apetite
- c) () Alterna entre comer muito / apressadamente e comer pouco / falta de apetite
- d) () Regurgita o alimento e volta a ingeri-lo
- e) () Apresenta apetite normal

2 – Quanto à ingestão de líquidos, seu animal:

- a) () Bebe muito líquido
- b) () “Mastiga” a água, sem ingeri-la
- c) () Bebe líquidos normalmente

3 – Quanto ao comportamento de cuidados com o corpo, seu cão:

- a) () Apresenta movimentos repetidos de lambeduras, mordidas
- b) () Persegue e/ou morde a cauda de maneira repetida e freqüente
- c) () Apresenta lambeduras e mordidas em busca de atenção (só o faz na presença de pessoas)
- d) () Cuida do próprio corpo normalmente

4 – Quanto ao comportamento de evacuação / micção, o cão:

- a) () Defeca e urina onde estiver (incluindo a área de dormir)
- b) () Defeca e urina onde estiver (poupando a área de dormir)
- c) () Defeca e urina em pequenas quantidades espalhadas
- d) () Não apresenta alteração

5 – Quanto ao sono, seu animal:

- a) () Apresenta inquietação na hora de dormir
- b) () Ou tem dificuldades para dormir (insônia) ou dorme demais, principalmente durante o dia (hipersonia)
- c) () Dorme mais que 15 horas por dia
- d) () Não apresenta alteração

6 – Com relação à comportamentos específicos aprendidos (comandos, treinamentos), seu cão:

- a) () Praticamente não responde mais a eles
- b) () Às vezes responde, às vezes não
- c) () Não apresenta alteração

7 – Em relação ao autocontrole, o cão:

- a) () Tende a generalizar experiências aversivas
- b) () É difícil de acalmar após um evento estressante
- c) () Alterna períodos de hiperatividade e indiferença
- d) () Não apresenta alterações aparentes

8 – Quanto ao comportamento social aprendido, seu animal:

- a) () Rouba e retém os objetos roubados
- b) () Morde sem aviso
- c) () Não se submete quando repreendido
- d) () Não apresenta alteração

9 – Em relação às capacidades adaptativas, o cão:

- a) () Olha com indiferença para alterações
- b) () É incapaz de tolerar mudanças na rotina
- c) () Foge de situações novas
- d) () Apresenta interesse normal frente às alterações

Obrigada pela sua participação! Caso seu animal apresente indícios de problema comportamental, entrarei em contato.

Atenciosamente, Liliâne Narciso Pantoja – Médica Veterinária – CRMV RJ 7448

ANEXO C

Atribuição de pontos do questionário 2, de acordo com a opção assinalada

PARÂMETROS AFETIVOS OU EMOCIONAIS

1 – Quanto à ingestão de alimentos, seu cão:

- | | |
|-------------------------------------------------|----------|
| a) () Come muito e/ou apressadamente | 5 pontos |
| b) () Come pouco / tem falta de apetite | 3 pontos |
| c) () Costuma ingerir objetos não comestíveis | 3 pontos |
| d) () Regurgita o alimento e volta a ingeri-lo | 2 pontos |
| e) () Apresenta apetite normal | 1 ponto |

2 – Quanto à ingestão de líquidos, seu animal:

- | | |
|----------------------------------------|----------|
| a) () Bebe muito líquido | 4 pontos |
| b) () “Mastiga” a água, sem ingeri-la | 3 pontos |
| c) () Bebe líquidos normalmente | 1 ponto |

3 – Quanto ao comportamento de cuidados com o corpo, seu cão:

- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| a) () Apresenta movimentos repetidos de lambeduras, mordidas | 5 pontos |
| b) () Persegue e/ou morde a cauda de maneira repetida e freqüente | 3 pontos |
| c) () Apresenta lambeduras e mordidas em busca de atenção
(só o faz na presença de pessoas) | 2 pontos |
| d) () Cuida do próprio corpo normalmente | 1 ponto |

4 – Quanto ao comportamento de evacuação / micção, o cão:

- | | |
|-----------------------------------------------------------------|----------|
| a) () Defeca e urina onde estiver (incluindo a área de dormir) | 5 pontos |
| b) () Defeca e urina onde estiver (poupando a área de dormir) | 4 pontos |
| c) () Defeca e urina em pequenas quantidades espalhadas | 3 pontos |
| d) () Não apresenta alteração | 1 ponto |

5 – Quanto ao sono, seu animal:

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| a) () Apresenta inquietação na hora de dormir | 5 pontos |
| b) () Tem dificuldades para dormir (insônia) ou dorme demais, principalmente durante o dia (hipersonia) | 3 pontos |
| c) () Dorme mais que 15 horas por dia | 2 pontos |
| d) () Dorme normalmente | 1 ponto |

PARÂMETROS COGNITIVOS

6 – Com relação à comportamentos específicos aprendidos (comandos, treinamentos), seu cão:

- | | |
|----------------------------------------------|----------|
| a) () Praticamente não responde mais a eles | 5 pontos |
| b) () Às vezes responde, às vezes não | 3 pontos |
| c) () Responde normalmente | 1 ponto |

7 – Em relação ao autocontrole, o cão:

- | | |
|---------------------------------------------------------|----------|
| a) () Tende a generalizar experiências aversivas | 5 pontos |
| b) () É difícil de acalmar após um evento estressante | 2 pontos |
| c) () Alterna períodos de hiperatividade e indiferença | 3 pontos |
| d) () Não tem alterações aparentes | 1 pontos |

8 – Quanto ao comportamento social aprendido, seu animal:

- | | |
|------------------------------------------|----------|
| a) () Rouba e retém os objetos roubados | 5 pontos |
|------------------------------------------|----------|

- b) () Morde sem aviso **3 pontos**
 c) () Não se submete quando repreendido **4 pontos**
 d) () Não apresenta alteração **1 ponto**

9 – Em relação às capacidades adaptativas, o cão:

- a) () Olha com indiferença para alterações **5 pontos**
 b) () É incapaz de tolerar mudanças na rotina **3 pontos**
 c) () Foge de situações novas **2 pontos**
 d) () Apresenta interesse normal frente às alterações **1 ponto**

INTERPRETAÇÃO DE ACORDO COM O TOTAL DE PONTOS

INTERPRETAÇÃO	VALOR
Envelhecimento normal	9 a 15
Reavaliar em 6 meses	16 a 21
Distímia (alteração do humor)	22 a 30
Hiperagressão do cão idoso	18 a 30*
Depressão involutiva	31 a 44

* Com um valor de 3 ou 4 para aprendizado social e de 3 para autocontrole. Nestes casos, deve-se avaliar o animal com uma escala de avaliação de agressividade

ANEXO D

Quadro 1 - Resultados gerais (continua)

	Proprietário	Raça	Sexo	Castrado?	Idade (anos)	Bairro	Moradia
1	I	Cocker	F	S	11	Vila Isabel	Casa com quintal
2	II	Cocker	F	S	13	Olaria	Casa com quintal
3	III	Poodle	F	S	15	Barra	Apartamento
4	IV	Cocker	M	S	14	Leblon	Apartamento
5	V	Poodle	F	S	12	Campo Grande	Casa sem quintal
6	VI	Poodle	M	S	11	N. Iguaçu	Apto com área (cobertura)
7	VII	Labrador	M	S	8	Copacabana	Casa com quintal
8	VIII	Poodle	M	N	12	Volta Redonda	Casa com quintal
9	IX	SRD	M	N	13	Botafogo	Casa com quintal
10	IX	SRD	M	N	13	Botafogo	Casa com quintal
11	X	Husky	F	S	13	Campo Grande	Casa com quintal
12	XI	Teckel	M	S	10	Campo Grande	Casa com quintal
13	XII	Labrador	M	S	10	Barra	Apartamento
14	XIII	Teckel	F	N	8	Campo Grande	Casa com quintal
15	XIV	Bichón Frise	F	S	9	Vila da Penha	Apartamento
16	IX	SRD	F	S	14	Botafogo	Casa com quintal
17	XV	Cocker	M	N	10	Centro - Mangaratiba	Casa com quintal
18	XVI	Golden	M	N	10	Jacarepagua	Casa com quintal
19	XVI	Golden	M	N	10	Jacarepagua	Casa com quintal
20	XVII	SRD	F	S	10	Volta Redonda	Casa com quintal
21	XVIII	Chow chow	F	S	8	Tijuca	Apartamento
22	XIX	SRD	M	N	14	Leblon	Apartamento
23	XX	Pinscher	F	S	14	Sulacap	Casa com quintal
24	XXI	SRD	F	S	8	Campo Grande	Casa com quintal
25	XXII	Boxer	F	N	10	Bangu	Casa com quintal
26	XXIII	Poodle	F	S	11	Barra	Apartamento
27	XXIV	Teckel	F	N	12	Seropédica	Casa com quintal
28	XV	Teckel	F	S	9	São Gonçalo	Casa com quintal
29	XVI	Akita	F	N	8	S. José dos Campos - SP	Casa com quintal
30	XVII	Poodle	M	S	8	Ilha do Governador	Apartamento
31	XVIII	Dálmata	F	S	11	Jacarepagua	Casa com quintal
32	XXIX	Poodle	F	N	10	Jacarepagua	Apartamento
33	XXX	Poodle	F	N	11	Barra	Apartamento
34	XXXI	SRD	M	N	14	Oswaldo Cruz	Casa com quintal
35	XXXII	Maltês	F	S	8	Barra	Casa com quintal
36	XXXIII	Labrador	M	S	8	Cascadura	Casa com quintal
37	XXXIV	Teckel	M	S	14	Campo Grande	Casa com quintal
38	XXXV	Yorkshire	F	S	11	Barra	Apartamento
39	XXXVI	Poodle	F	N	8	Vila Isabel	Apartamento
40	XXXVII	SRD	F	S	9	Flamengo	Apartamento
41	XXXVIII	Poodle	M	N	11	Grajaú	Apartamento
42	XXXIX	Teckel	F	N	7	Jacarepagua	Casa com quintal
43	XL	Teckel	F	N	8	Recreio	Apartamento
44	XLI	Teckel	M	S	11	Barra	Apartamento
45	XLII	Pit Bull	F	N	9	Jacarepagua	Casa com quintal
46	XLIII	SRD	F	N	9	Jacarepagua	Casa com quintal
47	XLIV	Poodle	F	N	11	Recreio	Apartamento
48	XLV	Labrador	F	N	11	Jacarepagua	Casa com quintal
49	XLVI	Labrador	F	S	13	Botafogo	Casa com quintal
50	XLVI	Teckel	M	N	8	Botafogo	Casa com quintal
51	XLVI	Teckel	F	S	11	Botafogo	Casa com quintal
52	XLVII	Fox Paulistinha	F	S	11	Itaipava	Casa com quintal
53	XLVIII	Rottweiler	M	S	10	Jacarepagua	Casa com quintal
54	XLVIII	SRD	M	N	12	Jacarepagua	Casa com quintal
55	XLIX	SRD	M	S	10	Jacarepagua	Apartamento
56	L	Cocker	F	N	10	Penha	Casa com quintal
57	LI	Poodle	F	S	16	Niterói	Apartamento
58	LI	Poodle	F	S	14	Niterói	Apartamento
59	LII	Poodle	M	N	8	Barra	Apartamento
60	LIII	SRD	F	S	11	Estácio	Apartamento
61	LIV	Labrador	M	N	10	Jacarepagua	Apartamento
62	LV	Poodle	M	N	12	Jacarepagua	Casa com quintal

	Proprietário	Raça	Sexo	Castrado?	Idade (anos)	Bairro	Moradia
63	LVI	Poodle	M	S	13	Vargem Pequena	Casa com quintal
64	LVII	Lhasa Apso	M	N	10	Recreio	Casa sem quintal
65	LVIII	SRD	F	N	8	Queimados	Casa com quintal
66	LIX	Pinscher	F	N	12	Volta Redonda	Apartamento
67	LX	Poodle	F	S	17	Barra	Apartamento
68	LXI	Poodle	M	S	15	Barra	Apartamento
69	LXII	Dog Alemão	M	S	9	Recreio	Casa com quintal
70	LXIII	SRD	F	S	12	Vargem Grande	Casa com quintal
71	LXIII	SRD	F	N	10	Vargem Grande	Casa com quintal
72	LXIII	SRD	M	S	12	Vargem Grande	Casa com quintal
73	LXIII	SRD	F	N	10	Vargem Grande	Casa com quintal
74	LXIII	SRD	F	N	11	Vargem Grande	Casa com quintal
75	LXIII	SRD	F	N	11	Vargem Grande	Casa com quintal
76	LXIII	SRD	F	N	10	Vargem Grande	Casa com quintal
77	LXIII	SRD	F	N	9	Vargem Grande	Casa com quintal

SRD = Sem Raça Definida; F = Fêmea; M = Macho; S = Sim; N = Não.

ANEXO E

Quadro 2 – Resultados obtidos com os questionários 1 e 2 (continua)

	Raça	Sexo	Castrado?	Idade (anos)	Questionário 1	Questionário 2
1	Cocker	F	S	11	DCC Severa	R
2	Cocker	F	S	13	DCC Leve	R
3	Poodle	F	S	15	DCC Severa	A
4	Cocker	M	S	14	DCC Severa	A
5	Poodle	F	S	12	DCC Severa	A
6	Poodle	M	S	11	Sem DCC	EN
7	Labrador	M	S	8	Sem DCC	R
8	Poodle	M	N	12	Sem DCC	R
9	SRD	M	N	13	Sem DCC	EN
10	SRD	M	N	13	Sem DCC	R
11	Husky	F	S	13	Sem DCC	EN
12	Teckel	M	S	10	Sem DCC	EN
13	Labrador	M	S	10	DCC Leve	EN
14	Teckel	F	N	8	Sem DCC	EN
15	Bichón Frise	F	S	9	Sem DCC	EN
16	SRD	F	S	14	DCC Severa	R
17	Cocker	M	N	10	DCC Leve	A
18	Golden	M	N	10	Sem DCC	EN
19	Golden	M	N	10	Sem DCC	EN
20	SRD	F	S	10	DCC Leve	R
21	Chow chow	F	S	8	Sem DCC	EN
22	SRD	M	N	14	Sem DCC	EN
23	Pinscher	F	S	14	DCC Leve	R
24	SRD	F	S	8	Sem DCC	A
25	Boxer	F	N	10	Sem DCC	EN
26	Poodle	F	S	11	Sem DCC	A
27	Teckel	F	N	12	Sem DCC	EN
28	Teckel	F	S	9	Sem DCC	R
29	Akita	F	N	8	Sem DCC	EN
30	Poodle	M	S	8	Sem DCC	A
31	Dálmata	F	S	11	Sem DCC	R
32	Poodle	F	N	10	DCC Severa	A
33	Poodle	F	N	11	DCC Leve	A
34	SRD	M	N	14	DCC Leve	EN
35	Maltês	F	S	8	DCC Leve	R
36	Labrador	M	S	8	Sem DCC	EN
37	Teckel	M	S	14	DCC Severa	R
38	Yorkshire	F	S	11	DCC Leve	A
39	Poodle	F	N	8	Sem DCC	EN
40	SRD	F	S	9	Sem DCC	A
41	Poodle	M	N	11	Sem DCC	A
42	Teckel	F	N	7	Sem DCC	A
43	Teckel	F	N	8	Sem DCC	A
44	Teckel	M	S	11	DCC Severa	A
45	Pit Bull	F	N	9	DCC Leve	R
46	SRD	F	N	9	Sem DCC	EN
47	Poodle	F	N	11	Sem DCC	EN
48	Labrador	F	N	11	Sem DCC	A
49	Labrador	F	S	13	DCC Severa	A
50	Teckel	M	N	8	Sem DCC	EN
51	Teckel	F	S	11	Sem DCC	EN
52	Fox Paulistinha	F	S	11	Sem DCC	EN
53	Rottweiler	M	S	10	Sem DCC	EN
54	SRD	M	N	12	Sem DCC	EN
55	SRD	M	S	10	Sem DCC	EN
56	Cocker	F	N	10	DCC Leve	R
57	Poodle	F	S	16	Sem DCC	A
58	Poodle	F	S	14	Sem DCC	EN
59	Poodle	M	N	8	DCC Severa	A
60	SRD	F	S	11	Sem DCC	R
61	Labrador	M	N	10	Sem DCC	EN

Quadro 2 - Continuação

	Raça	Sexo	Castrado?	Idade (anos)	Questionário 1	Questionário 2
62	Poodle	M	N	12	Sem DCC	EN
63	Poodle	M	S	13	DCC Leve	A
64	Lhasa Apso	M	N	10	DCC Leve	R
65	SRD	F	N	8	DCC Leve	R
66	Pinscher	F	N	12	DCC Severa	A
67	Poodle	F	S	17	DCC Severa	R
68	Poodle	M	S	15	DCC Leve	R
69	Dog Alemão	M	S	9	DCC Leve	R
70	SRD	F	S	12	Sem DCC	A
71	SRD	F	N	10	Sem DCC	EN
72	SRD	M	S	12	Sem DCC	EN
73	SRD	F	N	10	Sem DCC	EN
74	SRD	F	N	11	Sem DCC	EN
75	SRD	F	N	11	Sem DCC	EN
76	SRD	F	N	10	Sem DCC	EN
77	SRD	F	N	9	DCC Leve	R

SRD = Sem Raça Definida; F = Fêmea; M = Macho; S = Sim; N = Não; DCC = Disfunção Cognitiva Canina;
 EN = Envelhecimento normal; R = Passível de reavaliação em 6 meses; A = Com anormalidades no envelhecimento

ANEXO F

Quadro 3 – Cães com doenças previamente diagnosticadas, recebendo ou não tratamento, e sua relação com a ocorrência de sinais de disfunção cognitiva canina (DCC)

Tipo de doença	Número de cães	Em tratamento e com sinais de DCC	Em tratamento e sem sinais de DCC	Sem tratamento e com sinais de DCC	Sem tratamento e sem sinais de DCC
Alergia Alimentar	1	0	0	1	0
Ansiedade	1	0	1	0	0
Desordens Cardiorrespiratórias	7	3	3	1	0
Endocrinopatias	5	1	3	0	1
Glaucoma	1	1	0	0	0
Hematozoários	1	0	1	0	0
Neoplasias	3	0	3	0	0
Desordens Osteoarticulares	11	2	5	1	3
Doença Periodontal	2	0	0	1	1
Sequela de cinomose	2	0	0	2	0
Desordens do trato genito-urinário e reprodutivo	3	0	1	2	0
Múltiplas afecções	9	7	1	0	1
TOTAL	46	14	18	8	6

UFRRJ

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

DISSERTAÇÃO

**Contribuição ao Diagnóstico Clínico da Disfunção
Cognitiva Canina**

Liliane Narciso Pantoja

2010