

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES

Helena Oyarzabal Teixeira

**PORTO ALEGRE
2012/2**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES

AUTORA: Helena Oyarzabal Teixeira

Monografia apresentada à Faculdade de Veterinária como
requisito parcial para obtenção da Graduação
em Medicina Veterinária

ORIENTADORA: Prof. Dr. Ana Cristina Pacheco de Araújo

CO-ORIENTADORA: Wanessa Beheregaray Gianotti

**PORTO ALEGRE
2012/2**

RESUMO

Com o aumento da perspectiva de vida dos cães devido aos avanços na medicina veterinária, ocorrem doenças típicas da velhice, incluindo algumas ainda em início de estudo, como é o caso da Síndrome da disfunção cognitiva. Esta síndrome consiste em cinco principais sintomas: desorientação, ciclos alterados de interação com outros animais ou pessoas, distúrbio do ciclo de sono/vigília, urinar/defecar em locais não habituais e alteração do nível de atividade. A suspeita clínica da Síndrome da disfunção cognitiva é baseada na identificação de sinais clínicos e na exclusão de outros processos mórbidos que possam causar ou contribuir para o surgimento desses sinais, como a realização de uma anamnese completa, utilizando um questionário aplicado ao proprietário, além de exames laboratoriais e testes cognitivos. Ainda não se sabe exatamente a neuropatogenia desta doença, mas o beta-amiloide é o maior constituinte das placas senis, um dos marcadores da disfunção cognitiva, encontradas no cérebro do animal doente. Uma vez que a síndrome decorre de alterações neurodegenerativas progressivas, quanto antes os proprietários relatarem alterações comportamentais em seus animais, antes poderá se 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. O tratamento possui o objetivo de repor os níveis de neurotransmissores que se encontram diminuídos, facilitar o seu metabolismo e reduzir/reverter a progressão da doença. Vários tratamentos são utilizados a nível experimental, como a terapia nutricional, utilizando ácidos graxos, a selegilina, o enriquecimento ambiental e vasodilatadores cerebrais. Por ser uma doença semelhante ao Alzheimer, o estudo de tratamentos utilizados em humanos pode ser útil para futuros tratamentos com melhores resultados.

Palavras-chave: Disfunção cognitiva; Alzheimer canino; Doenças geriátricas

ABSTRACT

With an increasing life expectancy of dogs due to advances in veterinary medicine, there are typical diseases of aging, including some still in early study, such as syndrome of cognitive dysfunction. This syndrome consists of five main symptoms: disorientation, altered cycles of interaction with other animals or people, changes in cycle of sleep / wake, urinating / defecating in unusual places and changes in activity level. Clinical suspicion of cognitive dysfunction syndrome is based on the identification of clinical signs and exclusion of other disease processes that may cause or contribute to the appearance of these signs, as the realization of a complete history, using a questionnaire given to the owner, in addition to laboratory tests and cognitive tests. The exact neuropathogenesis is unclear in this disease, but the beta-amyloid is the major constituent of senile plaques, one of the markers of cognitive impairment found in the brain of the infected animal. Once the syndrome results from progressive neurodegenerative changes, as soon as the owners reports behavioral changes in their pets, the cause of these changes can be found sooner, enabling early intervention, when usually there are greater chances of therapeutic success or at least reduced disease progression. The treatment has the purpose to restore neurotransmitter levels that are decreased, facilitating its metabolism and reduce / reverse disease progression. Various treatments are used at an experimental level, such as nutritional therapy using fatty acids, selegiline, environmental enrichment and cerebral vasodilators. For being a similar disease to Alzheimer's, study treatments in humans may be useful for future treatments with better results.

Keywords: Cognitive dysfunction, Canine Alzheimer; Geriatric Diseases

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	O PACIENTE GERIÁTRICO	6
3	SINAIS CLÍNICOS DA SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA	8
4	DIAGNÓSTICO	10
4.1	Testes cognitivos	10
5	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	13
5.1	Neoplasias cerebrais	13
5.2	Meningoencefalite granulomatosa	15
6	NEUROPATHOGENIA	17
7	TRATAMENTOS	19
7.1	Terapia nutricional	19
7.2	Selegilina	21
7.3	Enriquecimento ambiental	22
7.4	Vasodilatadores cerebrais	22
7.5	Outros tratamentos medicamentosos	23
7.6	Perspectivas para futuros tratamentos na medicina veterinária	24
8	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento representa um processo biológico complexo caracterizado por uma modificação progressiva de tecidos e células, com uma perda gradual de capacidade adaptativa (OSELLA *et al.*, 2007). Com o aumento progressivo da expectativa de vida dos cães domésticos devido aos avanços atuais na medicina veterinária, doenças neurodegenerativas são cada vez mais frequentes.

Este é o caso da disfunção cognitiva, que muitas vezes deixa de ser diagnosticada devido ao desconhecimento tanto pelo proprietário como pelo próprio veterinário, pois assumem incorretamente que as mudanças apresentadas no comportamento do animal são aspectos intratáveis do envelhecimento.

De acordo com Heublum *et al.* (2007), o termo síndrome da disfunção cognitiva é utilizado para se referir à deterioração das habilidades cognitivas não decorrentes a partir de condições clínicas, e sim consequência de um processo degenerativo do sistema nervoso central, além de possuir características semelhantes ao Alzheimer humano.

Este trabalho irá tratar de uma revisão bibliográfica, reunindo diversos artigos sobre o assunto, pois apesar de sua grande importância, esta doença ainda não possui muitos estudos no Brasil, dificultando o seu diagnóstico e possíveis tratamentos.

2 O PACIENTE GERIÁTRICO

Cães e gatos idosos compreendem uma grande parte dos animais atendidos na maioria das clínicas veterinárias. A responsabilidade do veterinário com relação a esses pacientes é de retardar, ou no mínimo reduzir, a deterioração progressivas dos sistemas corporais [...] e promover uma melhora na qualidade de vida por semanas ou meses (HOSKINS, 2008).

De acordo com Fortney (2008), a velhice representa o acúmulo de alterações corporais progressivas associadas à doença ou responsáveis por ela, a diminuição das funções fisiológicas e a morte. O processo de envelhecimento de um cão está associado à deterioração gradual das delicadas inter-relações entre os sistemas corporais, o que predispõe o animal a adquirir uma doença.

Uma característica comum dos sistemas orgânicos senis é a alteração progressiva e irreversível. Os efeitos da doença, estresse, desnutrição, falta de exercícios, genética e ambiente podem apressar essa mudança. Os animais idosos raramente possuem uma única doença, e sim uma combinação particular de múltiplas doenças orgânicas com níveis variados de disfunção (FORTNEY, 2008), conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Doenças geriátricas comumente encontradas no cão

Diabetes melito	Hipotireoidismo
Doenças da próstata	Urolitíase
Doença cardiovascular	Hiperadrenocorticismo
Doenças degenerativas	Anemia
Catarata	Incontinência urinária
Neoplasias	Hepatopatias
Doença dentária	Insuficiência renal crônica
Ceratoconjuntivite seca	Obesidade

Fonte: HOSKINS, 2008

Os efeitos da idade sobre o cérebro podem ser sutis e lentamente progressivos. Cães e gatos idosos sofrem com frequência de um declínio na capacidade cerebral cognitiva

(LANDSBERG; HEAD, 2008). O envelhecimento pode afetar virtualmente todos os sistemas corporais, os quais, por sua vez, exercem um efeito direto ou indireto sobre o comportamento de um cão ou gato. As mudanças relacionadas com a idade geralmente são progressivas e irreversíveis (LANDSBERG; HEAD, 2008).

Várias ações degenerativas no cérebro de cães idosos podem estar associadas com sinais comportamentais da disfunção cognitiva. No cão idoso, pode haver uma redução na massa encefálica total, incluindo atrofia cerebral e dos gânglios basais, aumento no tamanho dos ventrículos, estreitamento e retração dos giros, alargamento dos sulcos, espessamento leptomeníngeo nos hemisférios cerebrais, desmielinização, alterações gliais envolvendo um aumento no tamanho e número de astrócitos, e redução nos neurônios (LANDSBERG; HEAD, 2008).

Embora isquemia e hemorragia cerebrais, bem como aterosclerose, sejam raras em cães, várias alterações vasculares e perivasculares foram identificadas nos cães idosos, incluindo casos ocasionais de micro-hemorragias ou infartos nos vasos perivasculares (LANDSBERG; HEAD, 2008). Adicionalmente, o cérebro do cão idoso pode estar sujeito a mais hipóxia em razão de débito cardíaco reduzido, anemia e condições que levam à hipertensão (diabetes melito, hipertireoidismo, hiperadrenocorticism, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca ou respiratória). Redução da atividade física e da orientação sensorial, alterações na personalidade, incontinência urinária ou fecal e diminuição na responsividade e na capacidade de realizar tarefas aprendidas são consequências que podem estar relacionadas com a hipóxia originada de débito cardíaco reduzido, anemia e hipertensão (LANDSBERG; HEAD, 2008).

3 SINAIS CLÍNICOS DA SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA

Devido à relação entre os proprietários e seus cães, a observação do proprietário e elaboração de relatórios de sinais clínicos, é o único meio prático de detecção de disfunção cognitiva. Para animais treinados para um maior nível de desempenho, como os cães de trabalho e terapia, por exemplo, os sinais de declínio cognitivo podem ser mais prontamente detectados, e muitas vezes em um estado anterior ao início do processo da doença (LANDSBERG,2005).

Em um estudo feito por Landsberg (2005), onde foram utilizados 180 cães sem problemas de saúde identificados, 28% dos proprietários de animais entre onze e 12 anos de idade relataram pelo menos uma categoria consistente com disfunção cognitiva e este aumentou para 68% para os cães de 15 a 16 anos de idade. Para duas ou mais categorias a percentagem ficou em dez entre as idades de onze e 12 anos e em 36 nos animais entre 15 e 16 anos de idade.

Estas categorias são divididas em cinco principais sintomas: Desorientação, ciclos alterados de interação com outros animais ou pessoas, distúrbio do ciclo de sono/vigília, urinar/defecar em locais não habituais e alteração do nível de atividade. Entretanto, apenas estas categorias não descrevem todos os sintomas que podem ser associados com esta doença (LANDSBERG, 2005).

Alguns animais apresentam andar compulsivo, desorientação espacial, perdem-se na casa ou no jardim ou ficam restritos a uma determinada área, conforme Figura 1. Eles olham fixamente para o espaço e podem vocalizar ou arranhar o chão repetidamente. Também pode ocorrer um aumento da ansiedade pela separação, diminuição ou ausência de resposta a comandos aprendidos, perda auditiva e da acuidade visual, alguns deixam de reconhecer membros da família e até mesmo o próprio nome (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Figura 1 – Tentativa de um cão com disfunção cognitiva de entrar em casa pelo lado errado da porta.



Fonte: ROFINA *et al.*, 2006.

Todas estas alterações no envelhecimento do cão não são necessariamente devido a disfunção cognitiva; uma variedade de problemas clínicos, incluindo outras formas de patologias neurológicas, como tumores cerebrais ou enfartes, pode contribuir para a ocorrência destes sinais. A perda de habilidades sensoriais, comum em cães de maior idade, também pode contribuir para uma maior incidência de ansiedade, que pode causar diversos sintomas associados com a doença (LANDSBERG, 2005).

Portanto, um diagnóstico correto de síndrome da disfunção cognitiva em cães é com base na identificação dos sinais clínicos e exclusão de outros processos de doenças que podem causar ou contribuir para estes sintomas.

4 DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica da síndrome da disfunção cognitiva é baseada na identificação de sinais clínicos e na exclusão de outros processos mórbidos que possam causar ou contribuir para o surgimento desses sinais (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011). Para que isso seja realizado, deve-se realizar uma anamnese com o auxílio de questionários onde são citados os sinais clássicos da doença, ou por exame neurológico, com atenção principalmente à função de nervos cranianos e reflexo perineal, especialmente em cães com distúrbios de eliminação, hemograma, exames bioquímicos, urinálise, exames de neuroimagem e necrópsia. É importante realizar também uma avaliação articular e um exame prostático.

A ressonância magnética é útil para avaliação de lesões intracranianas, atrofia cerebral e coleções de fluido cerebrospinal na cisterna cerebello-medular, sendo o último passo para descartar a ocorrência de outras afecções neurológicas que possam mimetizar a doença, como afecções neoplásicas, inflamatórias ou infecciosas (PANDOJA, 2010).

Os questionários também podem ser úteis para controlar a resposta ou a progressão da doença (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Diferentes testes vêm sendo desenvolvidos para avaliar o aprendizado e os diferentes sistemas de memória em cães, os quais são uma medida mais objetiva e mais sensível que a avaliação do dono, já que mensuram o aprendizado e a memória ao invés de observações clínicas (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Por meio do uso destas provas, muitos avanços têm sido realizados no entendimento da disfunção cognitiva em animais de companhia e no desenvolvimento de agentes terapêuticos que sejam efetivos no aperfeiçoamento do aprendizado e da memória e no tratamento da Síndrome da disfunção cognitiva em cães idosos (HECKLER; SANTOS; AMORIN, 2010).

4.1. Testes cognitivos

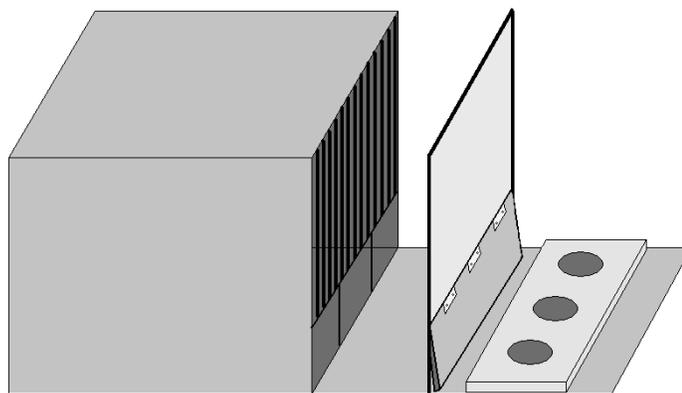
Os testes cognitivos têm sido usados para atingir três objetivos: identificar mudanças cognitivas não-subjetivas, caracterizar as bases neurobiológicas do declínio cognitivo e determinar possíveis intervenções (HECKLER; SANTOS; AMORIN, 2010).

Estes testes, embora possuam uma nomenclatura diferente a utilizada na literatura médica, se assemelham à utilizada nos pacientes com Alzheimer, devido à semelhança entre processos neurobiológicos das duas enfermidades.

No estudo realizado por Heckler; Santos; Amarin (2010), os testes cognitivos geralmente são realizados em aparelhos adaptados do Wisconsin General Test Apparatus, um aparelho de laboratório desenvolvido para estudos de comportamento em primatas. O aparelho adaptado utilizado no estudo é composto por uma câmara de madeira equipada com barras de aço ajustáveis em sua frente. Além das barras, encontra-se uma bandeja com três orifícios onde são posicionadas as recompensas (Figura 2).

O experimentador é separado do cão por meio de um espelho falso, para evitar contato visual entre ambos. Abaixo do espelho, encontra-se uma porta de madeira articulada, por onde passa a bandeja com os objetos. Antes do início dos testes, os cães são treinados para acessar o alimento nos orifícios da bandeja e descartar os objetos para obter a recompensa.

Figura 2 – Aparelho adaptado do Wisconsin General Test Apparatus.



Fonte: Heckler; Santos; Amarin, 2010.

Os testes de abordagem à recompensa e ao objeto são tarefas que avaliam o aprendizado e a memória de procedimentos. A memória de procedimentos pode ser definida como aquela necessária para a percepção e habilidades sensorial e motora. Nestes testes o animal deve utilizar a sugestão visual para localizar o alimento.

No teste de discriminação do objeto, é avaliada a aquisição ou retenção da memória semântica, de longo prazo, por meio da qual o animal aprende qual estímulo sempre possui a recompensa durante o processo de aquisição. A memória semântica refere-se ao conhecimento do “significado” das coisas, isto é, a associação entre objetos ou entre resposta e recompensa. Estudos vêm demonstrando que os cães geralmente preservam este tipo de memória durante o envelhecimento.

O teste do aprendizado reverso fornece uma medida da flexibilidade cognitiva, que permite aos animais o ajuste de seu comportamento de acordo com as mudanças comportamentais. Os cães são relutantes em desaprender respostas motoras espaciais adquiridas, o que tem implicações importantes para projetos experimentais, treinamento diário do cão e a compreensão das suas capacidades mentais.

Os cães podem ser testados em tarefas que verificam sua habilidade de lembrar-se da localização de uma recompensa após um intervalo de cinco ou mais segundos ou lembrar-se de um objeto sob o qual se encontra a recompensa. Estas tarefas também são chamadas de teste de aprendizado espacial e teste de reconhecimento do objeto, respectivamente.

O teste de curiosidade permite aos cães examinar e brincar com uma variedade de brinquedos para verificar a reação do animal a novos objetos ou o comportamento exploratório. Nesse teste, os cães jovens demonstram significativamente maior exploração e contato com novos objetos. Já os cães com disfunção mostram maiores níveis de locomoção e menor comportamento exploratório.

O aprendizado do ponto de referência é uma medida de aprendizado espacial aloentrico, ou seja, este afere a habilidade de localizar um objeto no espaço. Os testes de aprendizado aloentrico indicam que a discriminação do ponto de referência é muito mais difícil aos cães, tanto os jovens quanto os idosos.

De acordo com este estudo apresentado, é difícil diagnosticar esta doença se baseando apenas nos testes neuropsicológicos. O mais indicado é associar os testes com o questionário aplicado ao proprietário, mas ainda não foram realizados estudos que utilize os dois para o diagnóstico no mesmo grupo de cães.

5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os diagnósticos diferenciais da síndrome da disfunção cognitiva devem incluir enfermidades que provoquem alterações de comportamento. Dentre elas, as que causam predominantemente síndrome cerebral de início lento e curso progressivo devem receber especial atenção por parte do clínico (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Eventualmente, podem-se observar sinais clínicos de início rápido, porém a evolução da síndrome da disfunção cognitiva tende a ser progressiva. Nesse sentido, as doenças que comumente devem ser descartadas no diagnóstico diferencial são as neoplasias cerebrais e a meningoencefalite granulomatosa (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

5.1. Neoplasias cerebrais

De acordo com Taylor (2010), em cães os tumores são comuns e levam ao aparecimento gradual de sinais neurológicos lentamente progressivos. Com exceção do linfoma cerebral, a maioria dos tumores cerebrais primários ou metastáticos é observada em animais de meia-idade ou idosos, com média de idade de 11 anos. Dentre as raças mais comumente acometidas estão Golden Retriever, Boxer, Collie, Doberman, Pincher, Schnauzer e Airedale Terrier.

Em cães, os tumores neuroectodérmicos são mais frequentemente descritos. A respeito desses tumores, os gliomas são considerados os tumores mais comumente encontrados. Cães de raça braquicefálica como os Boxers, Terriers e Bulldogs possuem uma frequência maior do que as demais (DINIZ, 2007).

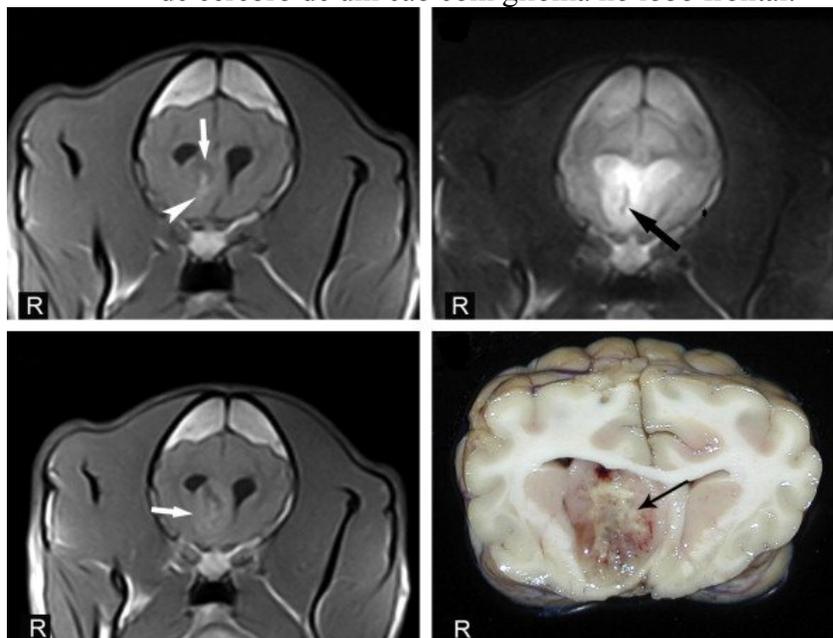
Os sinais clínicos relacionados à presença de tumores cerebrais são decorrentes da destruição dos tecidos adjacentes, aumento da pressão intracraniana, hemorragias ou da hidrocefalia obstrutiva (TAYLOR, 2010).

Os sintomas clínicos dependem da localização dos tumores. Muitos animais com tumores encefálicos podem apresentar sintomas vagos, como mudança de comportamento por até um ano antes de ocorrer outros sintomas neurológicos. Convulsão pode ser o primeiro sinal de um tumor cerebral; essas crises convulsivas vão se tornando cada vez mais frequentes, independente do uso de anticonvulsivantes (DINIZ, 2007).

De acordo com Diniz (2007), anormalidades iniciais associadas a tumores envolvendo regiões cerebrais rostrais, podem estar restritas a convulsões e alterações no comportamento; em regiões frontais e pré-frontais geralmente são clinicamente silenciosas; no lobo frontal produzem demência, inabilidade de reconhecimento dos proprietários ou de aprendizado, além de andar compulsivo e em círculos. Alterações envolvendo o sistema límbico, lobo temporal e hipotálamo podem ocasionar agressividade, irritabilidade, convulsões e comportamento anormal.

O diagnóstico de tumores cerebrais baseia-se nos achados do exame clínico desses animais, associados pelos exames complementares, principalmente de imagens, e confirmados pela biópsia e exame histopatológico (DINIZ, 2007). Modalidades avançadas de diagnóstico por imagem como a tomografia computadorizada ou a ressonância magnética são muito valiosas na detecção e caracterização dos tumores intracranianos (Figura 3). Embora muitos dos tumores apresentem características anatômicas e imagens distintas, o tipo do tumor não pode ser precisamente determinado sem a realização de uma biópsia (TAYLOR, 2010).

Figura 3 – Imagens de ressonância magnética e corte transverso de cérebro de um cão com glioma no lobo frontal.



Fonte: Ródenas *et al.*, 2011.

A identificação de células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano (LCR) é diagnóstica, mas seu encontro é incomum (TAYLOR, 2010). Alguns cães com tumores cerebrais apresentam alterações celulares no LCR consistentes com a presença de processos inflamatórios mistos, o que complica sua diferenciação de doenças como a meningoencefalite granulomatosa (TAYLOR, 2010).

5.2. Meningoencefalite granulomatosa

A meningoencefalite granulomatosa (MEG) é uma doença inflamatória idiopática do sistema nervoso central de provável etiologia imunológica. Ocorre, primariamente, em cães adultos jovens da raça de pequeno porte, sendo mais acometido os Poodles, *toys* e Terriers. Os cães de raças de grande porte são ocasionalmente acometidos. A maioria dos indivíduos com MEG tem entre dois e seis anos de idade, embora a doença possa ocorrer em cães mais velhos ou mais novos (TAYLOR, 2010).

As lesões da MEG são restritas ao SNC, podendo ocorrer em qualquer parte deste. No entanto, as áreas mais comumente afetadas são cérebro e ângulo cerebelopontino. As meninges podem ser acometidas, neste caso irão se aparentar mais grossas e nebulosas. Hidrocefalia pode ocorrer em alguns cães. Histologicamente as lesões afetam principalmente a substância branca. Menos freqüentemente pode-se encontrar lesões na substância cinzenta e na vascularização da leptomeninge ou do plexo coróide (VERAS, 2006).

Existem três formas distintas de MEG. A forma ocular é a menos comum e causa neurite óptica, com cegueira súbita e midríase não responsiva. A forma focal induz sinais clínicos sugestivos da presença de uma única massa em crescimento, com lenta progressão dos sinais neurológicos, de maneira similar à observada em tumores. Na forma progressiva, os sinais da doença multifocal ou disseminada progridem rapidamente, atingindo o cérebro, a porção cervical da medula espinhal ou as meninges (TAYLOR, 2010).

Os sinais clínicos refletem a localização e a natureza da lesão (TAYLOR, 2010). De acordo com Veras (2006), na forma focal, quando a lesão se encontra no cérebro há alteração mental e comportamental, andar em círculo, tropeços, apertar cabeça contra superfícies, lesões visuais centrais com reflexos pupilares normais. Quando é no

mesencéfalo ocorre depressão mental e coma, extensão rígida de todos os membros, estrabismo ventrolateral, pupilas midriáticas irresponsivas a luz com visão normal, e queda da pálpebra superior. Quando a lesão é na região da ponte e medula o animal apresenta alterações motoras que vão desde hemiparesia até tetraplegia, além de múltiplos déficits em nervos cranianos. No vestibulo há sinais de cabeça pendulosa, andar em círculo e nistagmo. No cerebelo os sintomas são “andar-de-ganso”, andar espástico, tremor de intenção, dentre outros.

Na forma disseminada da doença, a progressão é aguda ou subaguda, em semanas a meses, com 25% de casos de morte em uma semana (TAYLOR, 2010). Por ser multifocal, é possível observar qualquer sinal neurológico que reflita disfunção em dois ou mais dos seguintes: cérebro, cerebelo, tronco encefálico, medula espinhal, meninges e nervo óptico (VERAS, 2006).

Na análise de líquido LCR, observa-se aumento da concentração protéica e pleocitose mononuclear discreta a marcante. Há predominância de linfócitos e monócitos e, ocasionalmente, são observados plasmócitos. (TAYLOR,2010). A tomografia computadorizada pode detectar grandes lesões em cães com a forma localizada, mas fica difícil de diferenciar MEG localizada de tumor e impossível diagnosticar a forma disseminada da MEG já que as lesões são microscópicas (VERAS, 2006). O diagnóstico definitivo requer a realização de biópsia ou necropsia com análise histopatológica (TAYLOR, 2010).

6 NEUROPATHOGENIA

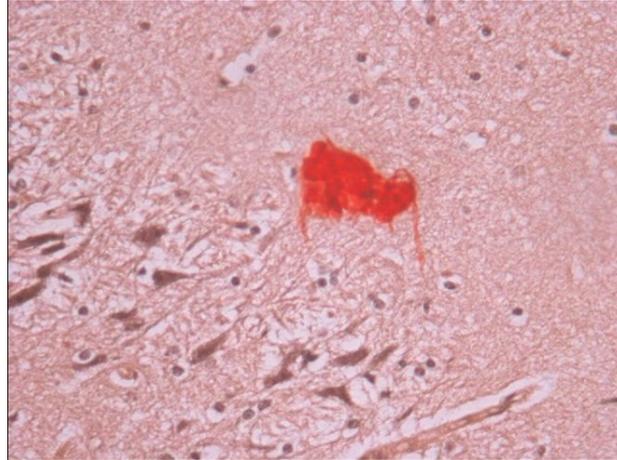
De acordo com Frank (2002), existem semelhanças entre disfunção cognitiva canina e doença de Alzheimer. As principais semelhanças se encontram na acumulação da proteína beta-amiloide na forma de placas senis em semelhantes áreas corticais do cérebro. O declínio cognitivo em cães idosos é fortemente associados com o acúmulo de beta-amiloide. A neuropatologia da disfunção cognitiva em cães está localizada primariamente no córtex cerebral e no hipocampo (HEIBLUM *et al.*, 2007).

O beta-amiloide é o maior constituinte das placas senis, um dos marcadores da disfunção cognitiva (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011). Esta proteína é neurotóxica, induzindo, ao menos em parte, a apoptose neuronal. Há descrições de morte celular apoptótica em pacientes com disfunção cognitiva e em cães idosos. Tal perda de neurônios, causada pela deposição de amiloide, tem sido proposta como um dos principais fatores responsáveis pela demência na disfunção cognitiva e em cães idosos, e a extensão de tal deposição correlaciona-se à severidade da disfunção cognitiva em caninos (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Uma grande variedade de alterações relacionadas a idade afeta diversas áreas do sistema nervoso canino, porém a função desses achados na disfunção cognitiva permanece desconhecida e necessita de mais estudos (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Em um estudo realizado em 30 cães com disfunção cognitiva por Rofina *et al.* (2006), foi realizada colocação com vermelho congo no cérebro de animais afetados com a síndrome e o resultado foi positivo, estando correlacionado com as placas de amiloide, como pode ser visto em um exemplo de outro estudo, na Figura 4. Todos os cães também apresentaram algum sinal positivo para 4-hidroxinonal, encontrado em neurônios e macrófagos encontrados na massa cinzenta a branca do cérebro. Também foi encontrado resultados positivos para 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina em neurônios.

Figura 4 - Coloração Vermelho no cérebro de um cão com disfunção cognitiva.



Fonte: Heiblum *et al.*, 2007

No estudo foi observado que, apesar da dismielinização ser comum com a idade avançada, houve uma quantidade maior em cães com sinais da doença. Apesar deste resultado, a relação entre dismielinização, idade e índice de demência não foi tão clara, o que contrasta com estudos realizados em seres humanos.

7 TRATAMENTOS

Os proprietários de cães apresentando sinais de disfunção cognitivo podem achar cada vez mais difícil lidar com as mudanças no comportamento do seu animal de estimação. Com o tempo de vida relativamente curto de cães, a maioria dos proprietários em última análise, precisam tomar decisões difíceis com base na qualidade de vida de seu animal idoso, uma decisão que abrange a saúde física, comportamento e opções de tratamento disponíveis (LANDBERG, 2005).

Uma vez que a síndrome decorre de alterações neurodegenerativas progressivas, quanto antes os proprietários relatarem alterações comportamentais em seus animais, antes poderá se 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 (LANDBERG, 2005), melhorando a qualidade de vida e até mesmo a longevidade do animal. Não basta a observação de apenas um sinal clínico para que seja iniciada uma intervenção farmacológica, devendo haver mais de uma habilidade cognitiva afetada (PANDOJA, 2010).

De acordo com Pandoja (2010), o tratamento da disfunção cognitiva possui os seguintes objetivos principais: repor os níveis de neurotransmissores que se encontram diminuídos, facilitar o seu metabolismo e reduzir/reverter a progressão da doença.

7.1. Terapia nutricional

Nos anos 1980, foi sugerido que certos ingredientes nutricionais poderiam ter um impacto na progressão do envelhecimento e de doenças tanto de animais como de seres humanos. Durante os anos 1990, vários trabalhos concluíram que alimentos ricos em antioxidantes poderiam retardar a progressão do declínio neurológico em ratos e em seres humanos (HECKLER; SVICERO; AMORIN, 2011).

Foi realizado um estudo por Cotman *et al.* (2002), onde foram feitos uma série de estudos para testar a hipótese de que uma dieta a base de antioxidantes pode resultar em um incremento no aprendizado e na memória, além de uma redução na extensão da patologia que se acumula no cérebro dos animais idosos. Aproximadamente, um ano antes do início

do estudo, cães idosos e jovens foram submetidos a uma série de testes cognitivos que foram utilizados para separar os animais em grupos equivalentes.

Um dos grupos de idosos e um dos grupos de jovens receberam um alimento igual ao grupo controle, porém este foi enriquecido com um amplo espectro de anti-oxidantes e cofatores enzimáticos mitocondriais e os outros grupos foram mantidos com o alimento de controle. Os animais foram mantidos com a dieta por cerca de seis meses. A comida foi suplementada com vitaminas E e C, uma mistura de frutas e vegetais, ácido alfa-lipóico e L-carnitina (cofatores mitocondriais) para reduzir o dano oxidativo às células.

Neste estudo houve como resultado um desempenho claramente superior dos animais na dieta enriquecida em comparação com os do grupo controle. Um número de fatores provavelmente representam os fortes efeitos dietéticos observados neste estudo, incluindo a manutenção de seis meses da dieta, a utilização de um protocolo de testes com problemas cada vez mais complexos para os animais resolverem, além dos componentes particulares da dieta. A importância da duração do tempo em que a dieta é utilizada é mais difícil de avaliar, e precisa de um estudo mais sistemático. Foram descobertos efeitos positivos em uma dieta antioxidante após um menor período de manutenção em outros estudos, mas os efeitos são menores (MILGRAM *et al.*, 2002).

Alguns dos suplementos antioxidantes que já se mostraram eficazes no tratamento da disfunção cognitiva 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; 25 frutas e vegetais, ricos em flavonóides, carotenóides e outros antioxidantes, como pode ser visto na Tabela 2 (PANTOJA, 2010).

Tabela 2 – Exemplos de alimentos e seus antioxidantes.

Alimento	Antioxidante	Alimento	Antioxidante
Mamão	β -caroteno	Uva	Ácido elágico
Brócolis	Flavonóides	Salsa	Flavonóides
Laranja	Vitamina C	Morango	Vitamina C
Cenoura	β -caroteno	Espinafre	Clorofilina
Tomate	Carotenóides	Repolho	Taninos

Fonte: Bianchi; Antunes, 1999.

Existe uma ração criada pela empresa Hill's, a venda atualmente nos Estados Unidos, que é feita especificamente para o tratamento de cães com disfunção cognitiva, com o objetivo de ajudar a melhorar funções cognitivas como a micção em locais inapropriados. Esta ração é a "Hill's® Prescription Diet® b/d® Canine" e possui antioxidantes, altos níveis de L-carnitina, omaga-3 e uma quantidade reduzida de proteínas, fósforo e sódio. A ração também possui acréscimo de frutas e vegetais com alto nível de antioxidantes, como cenoura, espinafre, polpa de uva, polpa de tomate e polpa de frutas cítricas (Em: <<http://www.hillspet.com/products/pd-canine-bd-canine-aging-and-alertness-dry.html>>. Acesso em: 26 de setembro de 2012.).

7.2. Selegilina

A selegilina foi o primeiro agente terapêutico aprovado para uso em cães baseado em resultados de testes neuropsicológicos assim como em ensaios clínicos. 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). A selegilina é um inibidor irreversível e seletivo da monoamina-oxidase B no cão. Embora os mecanismos pelos quais ocorra a melhora clínica não sejam claramente entendidos, um aumento de dopamina e, talvez, outras catecolaminas no córtex e no hipocampo são presumidos fatores importantes para o tratamento (LANDBERG, 2005).

A selegilina aumenta a 2-feniletilamina no cérebro do cão, que é um neuromodelador que aumenta a dopamina e a função das catecolaminas. O aumento das catecolaminas pode levar a um melhor impulso da transmissão neuronal. Este medicamento

também pode contribuir para uma diminuição na carga de radicais livres no cérebro aumentando enzimas como a catalase e a superóxido dismutase (LANDBERG, 2005).

Este medicamento também está sendo estudado para avaliar os efeitos sobre o comportamento e aprendizagem em cães idosos. Em administrações na dose de 1mg/kg em cães relativamente saudáveis entre 10 e 15 anos de idade foi relatado um prolongamento da vida dos animais (FRANK, 2002).

7.3. Enriquecimento ambiental

Foi realizado um estudo por Landsberg (2005), onde foram comparados dois grupos de cães, um com enriquecimento ambiental (exercício, brinquedos e diversos testes de raciocínio) e outro sem nada. Após acompanhar os animais por dois anos, o grupo controle (sem enriquecimento e sem dieta especial) mostrou um declínio dramático na função cognitiva, enquanto aqueles com a dieta enriquecida e os estímulos do ambiente continuaram com melhores resultados nas tarefas designadas nos testes aplicados.

Ficou claro que os melhores resultados no tratamento dos cães com disfunção cognitiva é a associação de uma dieta específica com um aumento do enriquecimento ambiental e do estímulo dos animais.

7.4. Vasodilatadores cerebrais

Dentre as outras drogas que podem ser utilizadas no tratamento da disfunção cognitiva, há os vasodilatadores cerebrais, como propentofilina, pentoxifilina e nicergolina (PANTOJA, 2010).

A propentofilina, um derivado da xantina, exibe vários efeitos no cérebro como, por exemplo, a prevenção da desordem metabólica cerebral durante a anóxia, a melhoria do edema cerebral e o resgate da microglia da citotoxicidade. (YAMADA *et al.*, 1998). Tem sido relatado que a propentofilina estimula a síntese e secreção do fator de crescimento neuronal (NGF), e, uma vez que propentofilina pode atravessar a barreira sangue-cérebro, poderia-se esperar que estimule a síntese de NGF no cérebro (YAMADA *et al.*, 1998).

Durante vários anos tem sido bem estabelecido na terapia geriátrica do cão para melhorar a hemodinâmica em compartimentos cerebrais e periféricos. Em medicina humana, o desenvolvimento clínico deste farmacêutico já entrou numa fase avançada para a terapia de longa duração de pacientes com a doença de Alzheimer e demência vascular (KAPL; RUDOLPHI, 1998). A dose usada é de três mg/Kg, duas vezes ao dia (PANTOJA, 2010).

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 (PANTOJA, 2010).

Nicergolina, um derivado de ergolina, tem demonstrado produzir efeitos mensuráveis na performance cognitiva de ratos idoso, assim como no estado mentais alterados de humanos senis, incluindo na doença de Alzheimer e demência multi-infarte. (MICCHELI *et al.*, 2003). Em modelos animais, o tratamento com nicergolina aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e a perfusão de oxigênio pós-isquemia e pós-hipoxia (MICCHELI *et al.*, 2003).

A administração crônica em ratos senis tem induzido a proteção de neurônios colinérgicos da degeneração induzida pela privação do fator de crescimento hormonal e, adicionalmente, o aumento da quantidade de RNA mensageiros para síntese de óxido nítrico neuronal do prosencéfalo basal (MICCHELI *et al.*, 2003). Pode ainda aumentar a renovação de dopamina e noradrenalina e inibir a agregação plaquetária. (PANTOJA, 2010). A dose recomendada de nicergolina é de 0,25 a 0,5mg/Kg/dia, pela manhã, por 30 dias e, posteriormente, mantida, se eficaz (PANTOJA, 2010).

7.5. Outros tratamentos medicamentosos

As drogas que podem estimular o sistema noradrenérgico, como adrafanil e modafinil, podem ser úteis em cães idosos para melhorar o estado de alerta e ajudar a manter os ciclos normais de sono-vigília, ao aumentar os níveis de atividade durante o dia (LANDSBERG; HEAD, 2008). Em estudo realizado por Landsberg; Head (2008), o tratamento realizado com adrafanil levou a um aumento significativo na atividade locomotora, a qual não foi afetada pelos tratamentos com nicergolina ou propentofilina.

Suplementos naturais e substâncias homeopáticas sugeridos para acalmar, reduzir a ansiedade ou induzir o sono incluem melatonina, valeriana e remédios florais de Bachs. Benzodiazepínicos ou bupirona podem ser úteis para o tratamento dos sinais clínicos da ansiedade (LANDSBERG; HEAD, 2008).

Clonazepam, oxazepam e lorazepam devem ser preferidos nos animais idosos, uma vez que essas drogas não possuem metabólitos intermediários ativos e, portanto, tem reduzido potencial para a toxicidade hepática. Os antidepressivos, como a fluoxetina ou a paroxetina, também podem ser considerados para o tratamento da ansiedade generalizada, bem como de distúrbios do sono e do humor no animal idoso (LANDSBERG; HEAD, 2008).

7.6 Perspectivas para futuros tratamentos na medicina veterinária

A disfunção cognitiva ainda é uma doença em início de estudos em medicina veterinária, mas, por sua semelhança com a doença de Alzheimer em humanos, é possível prever possíveis tratamentos alternativos que poderiam ser utilizados no futuro, após os devidos estudos. Um exemplo destes tratamentos alternativos é a acupuntura.

Dois estudos reportados na Conferencia Mundial de Alzheimer no ano 2000 descobriram que a acupuntura reduzia a ansiedade e a depressão nos pacientes, resultando em uma melhora clínica significativa (MILLEA; REED, 2001).

Diversas linhas de evidências sugerem que a estimulação de nervos periféricos podem melhorar transtornos afetivos, cognitivos e circulatórios em humanos em humanos (MILLEA; REED, 2001). De acordo com Reed; Millea (2001), a acupuntura também pode aumentar neurotransmissores como acetilcolina e serotonina, o que ajudaria a aumentar a função cognitiva através da através deste mecanismo através da estimulação vagal, atrasando assim ainda mais o declínio cognitivo.

O exercício físico também é bastante utilizado como tratamento. É importante pois com a melhora da parte física, o psiquismo do paciente também melhora, já que ele evita o recolhimento em si e continua a executar as atividades do mundo externo. A doença de Alzheimer desencadeia uma série de efeitos tanto a nível intelectual quanto a nível motor.

Se houver estimulação motora, haverá como consequência, uma melhora do quadro intelectual (NASCIMENTO; GHIRALDI, 2011).

Alguns estudos analisaram apenas o efeito da atividade física sistematizada na cognição e encontraram melhora na função cognitiva global e na atenção. Alguns mecanismos associados à prática regular de atividade física sistematizada, que contribuem para a melhora no desempenho cognitivo, incluem benefícios neurofisiológicos como melhora na circulação sanguínea cerebral e na síntese de neurotransmissores. Também têm sido descritos aumento do fator neurotrófico de crescimento neural, com repercussão favorável para a plasticidade cerebral, além de benefícios psicológicos e sociais (NASCIMENTO; GHIRALDI, 2011).

8 CONCLUSÃO

Com o crescente aumento na expectativa de vida dos cães, o estudo das doenças consideradas senis se torna mais importante. A disfunção cognitiva é cada vez mais diagnosticada, mas ainda necessita de muitos estudos para que seja possível melhorar a condição de vida dos animais afetados.

O fato da doença de Alzheimer em humanos possuir diversas características em comum com a disfunção cognitiva pode servir para futuros novos tratamentos, como o caso da acupuntura, além de possivelmente fornecer novas informações sobre a neuropatogenia desta doença, que ainda é pouco conhecida.

Devido ao fato do diagnóstico depender em boa parte das observações e relatos de proprietários, é importante que esta doença se torne mais conhecida no país. Muitos animais deixam de possuir o tratamento adequado devido à falta de informação até mesmo por parte de profissionais. É imprescindível que ocorra uma maior divulgação desta doença, assim como mais estudos sobre ela, como pode ser observado devido a pequena quantidade de material específico sobre ela durante a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista Nutrição**, v. 12, p. 123-130, 1999.
- COTMAN, C. W.; et. al. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. **Neurobiology of Aging**, v. 23, p. 809-818, 2002.
- CUMMINGS, B. J.; et. al. The canine as an animal model of human aging and dementia. **Neurobiology of Aging**, v. 17, n.2, p. 259-268, 1996a.
- DINIZ, S. A. Neoplasias intracranianas em cães: uma abordagem diagnóstica. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de patologia. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007.
- FORTNEY, W. D. Geriatria e senilidade. In: HOSKINS J. D. **Geriatria & Gerontologia do Cão e do Gato**. 2 ed., São Paulo: Rocca, cap. 1, p. 1-4, 2008.
- FRANK, D. Cognitive dysfunction in dogs. **Net**, Montreal. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/Hills/brain/frank.pdf?LA=1>. Acesso em: 10 set. 2012.
- HECKLER, M. C. T.; SANTOS, F. H.; AMORIN, R. M. Testes para avaliação das funções cognitivas de memória e aprendizado em cães. **Neurobiologia**, v. 73, p. 141-149, 2010.
- HECKLER, M. C. T.; SVICERO D.; AMORIN R. M. Síndrome da disfunção cognitiva em cães. **Clínica Veterinária**, v. 90, p. 70-74, 2011.
- HEIBLUM, M.; et. al. “Didy,” a clinical case of cognitive dysfunction syndrome. **Journal of Veterinary Behavior**, v. 2, p. 68-72, 2007.
- KALP, D.; RUDOLPHI K. A. New pharmacologic aspects in the neurologic profile of propentofylline. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, v. 26, p. 317-321, 1998.
- KIPAR, A.; et. al. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells in brains of dogs with granulomatous meningoencephalitis. **Veterinary Pathology**, v. 35, p. 43-52, 1998.
- LANDSBERG, G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 29, n.3, p. 471-479, 2005.
- LANDSBERG, G. M.; HEAD, E. Senilidade e seus efeitos sobre o comportamento. In: HOSKINS J. D. **Geriatria & Gerontologia do Cão e do Gato**. 2 ed., São Paulo: Rocca, cap. 4, p. 33-48, 2008.
- MICCHELI, A.; et. al. [^{13}C]Glucose entry in neuronal and astrocytic intermediary metabolism of aged rats. A study of the effects of nicergoline treatment by ^{13}C NMR

spectroscopy. **Brain Research**, v. 966, p. 116-125, 2003.

MILLEA, P. J.; REED, B. R. Acupuncture In The Treatment Of Alzheimer Disease Complicated By Agitation: A Randomized Controlled Pilot Study. **Medical Acupuncture**, v. 15, 2001.

MILGRAN, N. W.; et. al. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. **Neurobiology of Aging**, v. 23, p. 737-745, 2002.

NASCIMENTO, N. H.; GHIRALDI, L. D. Demência de Alzheimer: Terapêutica farmacológica e não farmacológica. **Uningá Review**, v. 6, p. 83-91, 2011.

OSELLA, M. C.; et. al. Canine cognitive dysfunction syndrome: prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 105, p. 297-310, 2007.

PANTOJA, L. N. Contribuição ao diagnóstico clínico da disfunção cognitiva canina. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2010.

RÓDENAS, S.; et. al. Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. **The Veterinary Journal**, v.187, n. 1, p. 85-91, 2011.

ROFINA, J. E.; et. al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. **Brain Research**, v. 1069, n.1, p. 216-226, 2006.

TAYLOR, S. M. Doenças intracranianas. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 65, p. 1021-1028, 2010.

TAYLOR, S. M. Encefalite, mielite e meningite. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4 ed., Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 69, p. 1056-1066, 2010.

VERAS, S. T. Meningoencefalite granulomatosa em cães. Monografia (Pós-graduação em Medicina Veterinária) – Universidade Castelo Branco, Centro de Ciências da Saúde e Biológicas. Rio de Janeiro: Universidade Castelo Branco, 2006.

YAMADA, K.; et. al. Propentofylline improves learning and memory deficits in rats induced by b-amyloid protein-(1-40). **European Journal of Pharmacology**, v. 349, p. 15-22, 1998.