

DISTÚRBO COMPORTAMENTAL: DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA

Prof. Ms. Daniel Bernardes Calvo





Prof. Ms. Daniel Bernardes Calvo

- Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade de Santo Amaro
- Especialista em Clínica Médica pela Universidade de Santo Amaro
- Mestre pelo Departamento de Clínica Médica da FMVZ/USP.
- Membro da Academia Brasileira de Neurologia – ABNEURO
- Professor do curso de Medicina Veterinária – Universidade Anhembi Morumbi
- Professor coordenador do grupo de estudo em Felinos (GEFEL – Anhembi Morumbi)
- Atendimento em neurologia – Autônomo
- Linhas de pesquisa e publicações:
Neurologia veterinária de pequenos animais

DISTÚRBO COMPORTAMENTAL: DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA

INTRODUÇÃO

Uma das preocupações frequentes e que promove constantes desafios na medicina humana e veterinária está relacionada ao envelhecimento. Tal fato, ganhou destaque na última década devido ao aumento na estimativa de vida, principalmente em cães, caracterizado pela disponibilidade qualitativa e quantitativa nos métodos de diagnóstico, novas terapias e melhoria no manejo ambiental para esta espécie. A estimativa média de vida canina varia de acordo com a raça, entretanto quanto maior a raça, espera-se uma expectativa menor. Em geral, cães de raças gigante e grande porte são classificados como idosos quando atingem os 8 anos de idade, 9 anos para raças médias e 10 anos para raças pequenas. Para veterinários na prática clínica, a principal dificuldade está em diferenciar um envelhecimento saudável de doenças e distúrbios comportamentais quando examinam cães idosos que em sua maioria ultrapassam esta classificação etária.

A atenção cada vez mais voltada aos pacientes idosos, não se dá apenas pelo fato de apresentarem maior tendência a afecções sistêmicas e neoplasias, mas também pelos quadros degenerativos, incluindo distúrbios encefálicos como a disfunção cognitiva canina (DCC). Embora trate-se de um grupo com maior predisposição, nem todos os cães idosos são igualmente afetados, nota-se uma variação na intensidade e sintomatologia destes pacientes acometidos pelo declínio cognitivo (BELLOWS et al., 2015).

A prevalência de DCC varia de 14 a 35% em cães com mais de oito anos de idade, e o risco de desenvolver aumenta exponencialmente com a progressão da idade (Quadro 1) (AZKONA et al., 2009). Nota-se que as mudanças de comportamento, memória e aprendizado são as principais manifestações do declínio, sendo consideradas marcadores clínicos mais importantes da disfunção cognitiva em animais idosos (LANDSBERG et al., 2012). Tais mudanças, muitas vezes causam perda da interação entre tutor e animal podendo levar a redução na qualidade de vida. Além disso, a DCC tem sido proposta como um modelo de diversos estudos para doenças degenerativas cerebrais em humanos, especificamente a doença de Alzheimer pelas suas semelhanças em sua fisiopatogenia, alterações macro e microscópicas (AZKONA et al., 2009).



Quadro 1. Adaptação de Azkona e colaboradores (2009) do perfil e classificação etária associada a prevalência da disfunção cognitiva canina.

Diversos estudos na medicina veterinária examinaram a prevalência de variações comportamentais relacionadas em animais idosos (MARIOTTI, 2009). Em dois estudos caninos, as queixas comportamentais relacionadas à agressão, medo e ansiedade foram prevalentes. Em um outro estudo realizado por meio de informações do Veterinary Information Network (VIN) citado por Landsberg e colaboradores (2012), realizou-se o levantamento de dados com descrição de problemas relatados por tutores, referente aos distúrbios comportamentais de 50 cães idosos (de 9 a 17 anos) e 100 gatos idosos (de 12 a 22 anos). Dos cães, 62% tinham sinais consistentes com DCC, sendo em sua maioria caracterizados por ansiedade, despertar noturno e vocalização. Nos 100 casos de felinos revisados, as queixas mais comuns foram relacionadas à vocalização, principalmente à noite e eliminação de fezes e urina em locais não habituais. O gráfico 1 resume a distribuição das variações comportamentais destes três estudos em cães, destacando as principais manifestações relacionadas pelos tutores de animais idosos.

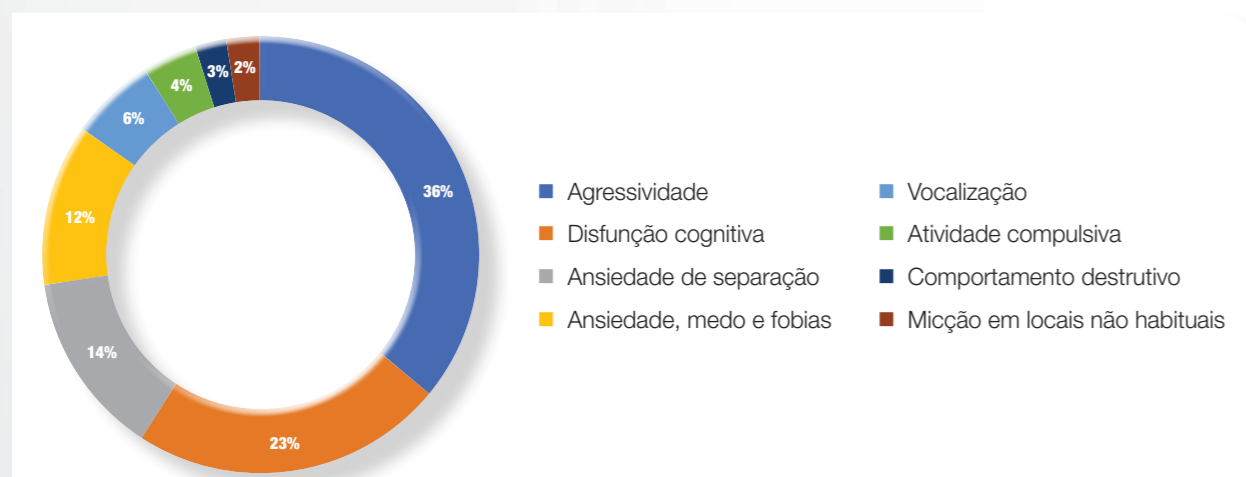


Gráfico 1. Prevalência de variações comportamentais através de estudos retrospectivos em 423 cães idosos. (Citação: LANDSBERG et al., 2012)

As alterações comportamentais caracterizadas pela perda da função cognitiva, incluem manifestações como: desorientação, alteração da interação social, eliminação de fezes e urina em locais não habituais, mudanças no ciclo de sono-vigília e redução na função de memória e habilidades de aprendizagem (SALVIN et al., 2011). Muitos autores agrupam as manifestações clínicas baseando-se em critérios que são comumente afetados, os quais são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas, estes são descritos e resumidos pela sigla **DISHAAL**, uma abreviação dos critérios de **D**isorientation; **I**nteractions; **S**leep; **H**ousesoiling; **A**ctivity; **A**nxiety; **L**earning and Memory, descritos no Quadro 2 (LANDSBERG et al., 2012).

D	• Desorientação e/ou confusão espacial	Perdem-se dentro de casa ou quintal, olham fixo no espaço, ficam presos em cantos, vão para o lado errado da porta na hora de sair, andam sem propósito.
I	• Interações e/ou relacionamentos sociais	Redução na frequência e/ou intensidade da interação do cão com os familiares e não reconhecimento.
S	• Ciclos de sono-vigília; horário invertido de dia / noite	Passam a dormir mais durante o dia e ficam acordados à noite, podendo chorar, vocalizar, vagar, arranhar o chão e até mesmo acordar os proprietários.
H	• Aprendizado e memória	Urinar / defecar em locais inapropriados, mesmo na presença dos proprietários.
A	• Atividade	Redução da atividade e interesse por brinquedos.
A	• Ansiedade	Vocalização, inquietação, agitação e/ou fobias.
L	• Aprendizado e memória	Redução de resposta a comandos ou tarefas aprendidas anteriormente.

Quadro 2. Descrição das manifestações clínicas da DCC descritas por Landsberg e colaboradores (2012) utilizando o critério **DISHAAL**: **D**isorientation; **I**nteractions; **S**leep; **H**ousesoiling; **A**ctivity; **A**nxiety; **L**earning and Memory

De acordo com a intensidade dos sintomas nestes critérios, estes animais podem ser classificados como envelhecimento normal, levemente ou severamente afetados, assemelhando-se à classificação utilizada para humanos como envelhecimento bem-sucedido, disfunção cognitiva leve e demência, respectivamente (INGRAM & WILLIAMS, 2002; LANDSBERG, 2005).

Embora a sintomatologia de DCC seja descrita por diversos autores como rotineira e de caráter progressivo, outras afecções podem mimetizar as mesmas manifestações clínicas. Um exemplo frequentemente observado é a presença de dor ou hipertensão, que podem promover mudanças comportamentais e variações nas atividades realizadas em paciente acometidos. Por isso, o clínico sempre deverá estar alerta as afecções concomitantes que possam ocorrer e são esperadas nestes indivíduos idosos (LANDSBERG et al., 2012).

FISIOPATOGENIA

O desenvolvimento de diversos estudos em animais e em humanos, tem como objetivo principal identificar os fatores que desencadeiam o processo degenerativo e as manifestações clínicas observadas nos distúrbios cognitivos nestas espécies. Embora tenham-se diversificadas linhas de pesquisas, alguns pontos quanto a fisiopatogenia e progressão da doença no modelo animal e em humanos são destaques fundamentais e comuns para ambos. Destacam-se como principais fatores envolvidos no declínio cognitivo os danos oxidativos e disfunção mitocondrial, perda seletiva neuronal, fosforilação proteica e formação de placas senis (substância β -ameloide). Além das modificações microscópicas na homeostase encefálica, nota-se transformações macroscópicas frequentemente observadas nestes pacientes, incluindo distúrbios vasculares e a redução do volume cerebral, principalmente do lobo frontal acompanhado da dilatação assimétrica dos ventrículos cerebrais (Figura 1) (LANDSBERG & ARAUJO, 2005).

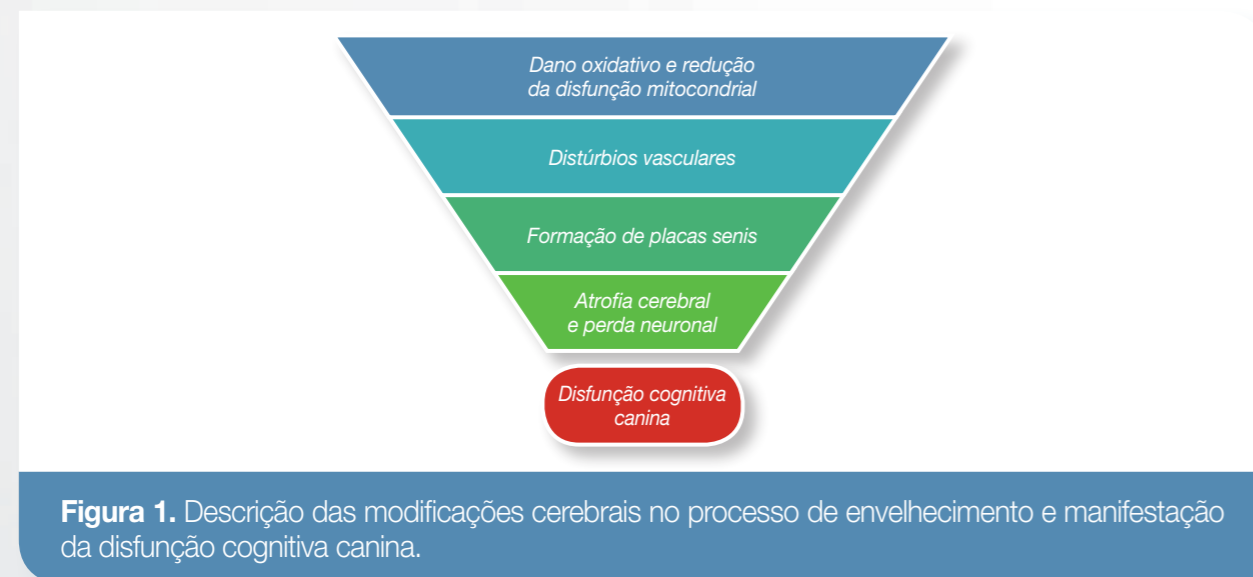


Figura 1. Descrição das modificações cerebrais no processo de envelhecimento e manifestação da disfunção cognitiva canina.

Embora diversos eventos ocorram para a manifestação clínica da perda cognitiva, não é bem definido o principal fator que inicia este processo. O dano oxidativo acompanhado da perda funcional das mitocôndrias e o depósito de substância β -ameloide no tecido nervoso, são os principais componentes presentes nestes pacientes. No estudo realizado por Head e colaboradores (2002) em cães como modelo humano, 11 de um total de 19 animais, apresentaram, em análise histopatológica, a presença da substância β -ameloide, sem uma correlação direta com a presença de dano oxidativo. Tal fato sugere que cada uma destas formas de neuropatogenia do processo degenerativo apresentam-se de forma paralela com o avanço deste distúrbio (HEAD et al., 2002).

Dano oxidativo e redução da disfunção mitocondrial

O sistema nervoso necessita de uma alta demanda de energia para a manutenção da sua homeostase. As mitocôndrias estão diretamente relacionadas na produção de ATP das células, através de processos de fosforilação oxidativa. Um exemplo deste processo é a respiração celular, que consiste na oxidação da glicose na presença de oxigênio (O_2) formando gás carbônico (CO_2), água e energia na forma de ATP (adenosina trifosfato). A disfunção destas organelas, ricas nestes processos de oxidação e redução, geram metabólitos denominados espécies reativas de oxigênio (ROS), responsáveis pelo fator oxidativo (SWERDLOW, 2009). O dano oxidativo é um dos principais fatores associado ao declínio comportamental em cães, estando a formação destes metabólitos no tecido cerebral de cães idosos, correlacionados as modificações comportamentais mais graves em estágios avançados da doença. Em um estudo com animais da raça Beagle, as mitocôndrias isoladas apresentaram proporcionalmente um aumento da atividade reativa e produção de ROS em animais idosos, quando comparado aos animais jovens. Assim, cães idosos apresentam disfunção mitocondrial e dano oxidativo, consistentes com humanos com disfunção neurológica relacionada ao processo degenerativo, como a doença de Alzheimer (HEAD et al., 2009).

Formação de placas senis

Um dos frequentes fatores observados ao declínio cognitivo, está o depósito anormal de β -amiloide ($A\beta$) no parênquima cerebral e vasos sanguíneos (SCHMIDT et al., 2015). O $A\beta$ é um peptídeo formado a partir do processo da degradação proteica precursora de amiloide (APP), sendo na espécie canina, observado a formação de placas difusas principalmente nas regiões corticais dos animais acometidos com o processo degenerativo (HEAD, 2009; LANDSBERG et al., 2012). Tal processo é o principal fator que leva o estudo do cérebro canino, por pesquisadores na doença de Alzheimer em humanos, pois ambas espécies compartilham de uma sequência idêntica de aminoácidos desta proteína (JOHNSTONE et al., 1991). O depósito $A\beta$ na espécie canina está diretamente relacionada com a sintomatologia observada nestes pacientes, sendo geralmente a área inicial acometida o córtex pré-frontal e mais tardiamente, o lobo temporal, occipital e a região de hipocampo (ROFINA, 2006).

Atrofia cerebral e perda neuronal

Uma das características observadas em animais acometidos é a atrofia do córtex cerebral acompanhada da ventriculomegalia assimétrica. A atrofia pode resultar da perda de neurônios ou alterações na densidade neuronal, como relatado também em humanos (SIMIC et al., 1997). Estudos utilizando a ressonância magnética (RM) em animais da raça beagle senis e com a sintomatologia da doença, revelaram a presença da atrofia cortical, identificada com a presença de sulcos alargados, redução do parênquima e dilatação assimétrica ventricular, notando-se variações na intensidade com o avanço da idade (KIMOTSUKI et al., 2005). Além disso, outras avaliações utilizando a mesma técnica diagnóstica, sugerem vulnerabilidades diferenciadas de áreas específicas do cérebro ao envelhecimento. Por exemplo, em cães idosos, o córtex pré-frontal perde volume de tecido em idades mais precoces (aproximadamente 8 a 11 anos) do que o hipocampo (após 11 anos), tal observação macroscópica é similar ao padrão de depósito da A β no tecido encefálico, como descrito anteriormente. A redução na neurogênese poderia ser causada pela menor sobrevivência dos neurônios, observando alterações na produção de neurotransmissores colinérgicos, glutamérgicos, dopaminérgicos e GABAérgicos, com função neuronal e sináptica (LANDSBERG et al., 2012).

DIAGNÓSTICO

Vários aspectos são observados comumente nas lesões neurodegenerativas entre humanos e animais, sendo o método de diagnóstico do distúrbio cognitivo canino a combinação de manifestações clínicas interpretadas através de questionários sobre os sintomas observados no transcorrer do processo degenerativo e através da exclusão de outras afecções que manifestam sintomatologia similares às observadas na disfunção cognitiva (LANDSBERG et al., 2005; HEIBLUM et al., 2006).

A convulsão, por exemplo, é o principal sintoma de lesões cerebrais, ocorrendo apenas em 45% dos cães com tumores cerebrais, portanto a ausência de convulsões não descarta ou confirma a possibilidade de neoformações cerebrais observados em animais com a mesma faixa etária (FRANK, 2002). Entretanto, **o histórico, avaliação física, avaliação neurológica, exames laboratoriais complementares e de imagem, auxiliam no diagnóstico desta afecção, por excluir outros distúrbios sistêmicos que interferem diretamente no comportamento.** A ressonância magnética é útil para avaliação de lesões intracranianas, sendo o último passo para descartar a ocorrência de outras afecções neurológicas que possam mimetizar a DCC, como afecções neoplásicas ou ainda, para visualizar correlações nas modificações cerebrais macroscópicas observadas no quadro degenerativo, como a atrofia cerebral e a dilatação assimétrica dos ventrículos laterais (GOLINI et al., 2009).

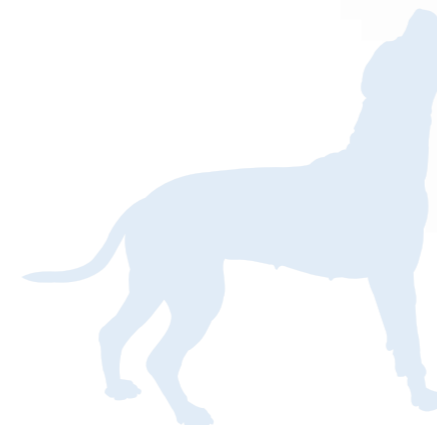
Embora, alguns dos sintomas sejam observados em outras doenças cerebrais, segundo Neilson e colaboradores (2001), a disfunção nas categorias: orientação, interação social, treinamento higiênico e ciclo de sono-vigília, não são comumente encontradas em outras manifestações cerebrais não degenerativas. Entre as doenças que se incluem no diagnóstico diferencial de DCC, podemos citar os quadros neoplásicos, autoimunes, doenças que promovam dor, distúrbios vasculares promovidos por endocrinopatias, problemas gastrointestinais e urinários, pois podem ter efeitos diretos no comportamento dos animais (FRANK, 2002; HEATH, 2004; LANDSBERG et al., 2005).

A detecção precoce do comprometimento cognitivo aumenta muito as chances de sucesso da terapia precoce (OSELLA et al., 2007). Atualmente na medicina veterinária, existem diversos questionários para testes cognitivos que possibilitam a detecção precoce da doença e o acompanhamento do distúrbio, já que muitos testes padronizados para humanos e utilizados anteriormente na medicina veterinária não permitem adaptações e não identificam sintomas presentes nos diferentes períodos de manifestação do quadro degenerativo. 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 em vez de observações clínicas (Tabela 1) (LANDSBERG, 2005).

Tabela 1. Lista de manifestações clínicas para os distúrbios cognitivos, segundo a classificação DISHAAL: Disorientation; Interactions; Sleep; Housesoiling; Activity; Anxiety; Learning and Memory. (Adaptado: LANDSBERG et al., 2012).

Classificação das manifestações DISHAAL		0 - Ausente	1 - Leve
		2 - Moderado	3 - Severo
D	Desorientação, Confusão, Consciência, Orientação espacial.	Fica preso ou não consegue contornar objetos	
		Olha fixamente para paredes ou chão	
		Diminuição do reconhecimento de pessoas e/ou animais de estimação	
		Vai para o lado errado da porta; entra na porta / paredes	
		Dificuldade de encontrar alimento	
		Resposta diminuída a estímulos auditivos ou visuais	
		Reatividade aumentada para estímulos auditivos ou visuais (latidos)	
I	Interações: Relacionamentos Sociais.	Diminuição do interesse ou evita contato físico com o tutor	
		Diminuição do comportamento de saudação	
		Há necessidade de contato constante, superdependente	
		Com outros animais: menos social / irritável / agressivo	
		Com pessoas: menos social / irritável / agressivo	
S	Ciclos de sono-vigília: Horário Invertido de Dia / Noite.	Sono agitado / acordar à noite	
		Aumento do sono durante o dia	
H	Aprendizado e Memória.	Eliminação interna em locais previamente treinados	
		Diminuição / perda de sinalização	
		Eliminação na área de dormir	
A	Atividade: Aumentada / Repetitiva.	Andar sem rumo	
		Lambadura do ar / vazio	
		Lambendo proprietários / objetos domésticos	
		Aumento do apetite (come mais rápido ou maior quantidade)	
A	Atividade: Apatia / Deprimido.	Diminuição do interesse em comida / guloseimas	
		Diminuição da exploração / atividade / jogo	
		Diminuição do autocuidado (higiene)	
A	Ansiedade	Vocalização, inquietação / agitação	
		Ansiedade, medo / fobia a estímulos auditivos ou visuais	
		Ansiedade, medo / fobia de lugares (superfícies, locais)	
		Ansiedade / medo das pessoas	
		Ansiedade de separação	
L	Aprendizado e memória: trabalho, tarefas, comandos.	Diminuição da capacidade de executar tarefas aprendidas e/ou comandos	
		Diminuição da capacidade de resposta aos comandos de familiares	
		Incapacidade / lentidão para aprender novas tarefas	

TERAPIA PRECONIZADA



O caráter progressivo dos quadros degenerativos, em especial a disfunção cognitiva, levam a muitas dificuldades no controle dessa afecção. Entretanto, a identificação precoce proporciona uma maior chance de melhora dos sintomas ou a redução evolutiva da doença, proporcionando melhor qualidade de vida a esses pacientes (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007).

O tratamento destina-se no retardo do avanço das lesões neuronais e morte celular. Para minimizar os sintomas observados, a terapia inclui medicamentos, dieta e suplementos que podem ser usados isoladamente ou concomitantemente para melhorar a neurotransmissão e reduzir o dano oxidativo e a inflamação. (LANDSBERG et al., 2012).

MANEJO AMBIENTAL

A **estimulação mental** é um componente essencial e continuamente observada como benéfica em diversos estudos, nos quais o enriquecimento ambiental na forma de brincadeiras, exercícios, novos brinquedos e uma rotina diária para evitar ansiedade proporcionou melhora acentuada na função cognitiva de cães (MCMILLAN, 2003). 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. 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 (MCMILLAN, 2003).

MANEJO NUTRICIONAL / ANTIOXIDANTES

O processo degenerativo cerebral promove uma série de manifestações oxidativas e principalmente a redução dos mecanismos fisiológicos de defesa com a produção de antioxidantes, favorecendo a progressão do quadro degenerativo (LANDSBERG et al., 2012). 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).

Não somente a administração de antioxidantes, mas a sua combinação com o enriquecimento ambiental tem sido relatada para reduzir os sintomas relacionados ao reconhecimento, padrões de sono, interação social entre outras manifestações já citadas em animais com disfunção cognitiva. Na medicina veterinária, estudos mostraram que uma dieta rica com compostos antioxidantes e suplementos tem favorecido resultados positivos na regressão dos sintomas (LANDSBERG et al., 2012). Tal fato, pode ser observado em alguns estudos onde realizou-se a administração de dieta enriquecida com antioxidantes, incluindo vitamina C, vitamina E, carnitina, ácido lipóico, ginkgo biloba, glutathione e uma variedade de frutas e vegetais. Nesses pacientes observou-se melhora acentuada no aprendizado, capacidade de realizar tarefas específicas, agilidade e reconhecimento em comparação a cães alimentados com uma dieta controle tradicional (OSELLA et al., 2007). A suplementação com S-adenosilmetionina realizado por Rème e colaboradores (2008), mostrou melhora dos sinais relacionados ao declínio cognitivo em um grupo de cães quando comparado com cães que receberam placebo, sendo que resultados similares já tinham sido obtidos em estudos com humanos, embora mais estudos são necessários para a total elucidação e comprovação da melhora clínica nesses pacientes.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Diversos princípios ativos são descritos na literatura para minimizar os danos neuronais no quadro de perda cognitiva. Atualmente, dois fármacos são comumente utilizados para redução dos sintomas promovidos pela DCC. A propentofilina e a selegilina conferem efeitos benéficos nos níveis de atividade, melhorando os níveis de catecolaminas no córtex e também favorecendo o fluxo sanguíneo cerebral. No entanto, não é possível melhorar todas as categorias de DISHAAL usando esses fármacos sozinhos (LANDSBERG et al., 2012).

A propentofilina é descrita pela característica de aumentar o fluxo sanguíneo para o coração, músculos esqueléticos e sistema nervoso central sem aumentar a demanda de glicose, pode promover efeitos neuroprotetores devido à inibição da recaptção da adenosina e inibição das fosfodiesterases. Estudos sugerem que esse grupo farmacológico impede a agregação plaquetária e a formação de trombos, torna os eritrócitos mais flexíveis e aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, sendo observado em pacientes que receberam a sua administração, uma melhora na atenção espacial, sendo assim, eficaz no controle dos sintomas de letargia e depressão observados no processo degenerativo.



A selegilina também melhora as interações sociais e os ciclos de sono-vigília (LANDSBERG et al., 2012). Pertencente ao grupo dos inibidores seletivos e irreversíveis da MAO B (Monoamino oxidase), promove o aumento da disponibilidade de monoaminas nas sinapses para o tratamento da redução do estado de alerta (INGRAM & WILLIAMS, 2002; LANDSBERG, 2005), sendo a primeira droga aprovada para o tratamento da DCC (LANDSBERG, 2005). Estudos com esse fármaco demonstraram uma eficácia de 69 a 75% no controle das manifestações clínicas dos pacientes (LANDSBERG et al., 2005). Alguns autores descrevem também um efeito antioxidante, promovendo tanto uma redução direta na quantidade de radicais livres, quanto no aumentando da 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 (HEAD, 2002; LANDSBERG, 2005).

Outros estudos tentam revelar novos princípios ativos na tentativa de reduzir os sintomas do declínio cognitivo, embora necessitem de uma avaliação mais complexa a curto e longo prazo. O extrato de ginkgo biloba também é citado como estimulante dos sistemas colinérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e glutaminérgicos em animais idosos, além de promover inibição reversível da MAO e aumentar os níveis de dopamina. Também sugere-se um efeito protetor dos neurônios quanto a apoptose induzida pela substância beta-amilóide, efeitos antioxidantes e promoção do aumento do metabolismo do tecido nervoso (OSELLA et al., 2007).

CONCLUSÕES

A disfunção cognitiva canina é uma doença neurodegenerativa, que acomete animais idosos e normalmente é subdiagnosticada nos estágios iniciais da doença. As manifestações clínicas inespecíficas e a ausência de marcadores específicos, dificultam o diagnóstico precoce, e geralmente os tutores buscam a avaliação clínica somente em estágios avançados da doença. O diagnóstico por meio da avaliação clínica e da sintomatologia identificada através de questionários aos tutores, auxiliam o clínico na identificação das mudanças comportamentais e na exclusão de outras hipóteses diagnósticas que podem mimetizar os sintomas associados à sigla DISHAAL. Existem inúmeras opções para o tratamento da DCC, e algumas necessitam de mais pesquisas para esclarecer sua eficácia. No entanto, a melhor opção de tratamento que conhecemos atualmente é a combinação da terapia medicamentosa, terapia nutricional e principalmente, um programa de enriquecimento ambiental para melhorar a qualidade de vida nesses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZKONA, G.; GARCIA-BELENGUER, S.; CHACON, G.; Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. **J Small Anim Pract.** v50, p.87-91, 2009.
- BELLOWS, J.; COLITZ, C. M. H.; DARISTOTLE, L.; INGRAM, D.K.; LEPINE, A.; et al; **Defining healthy aging in older dogs and differentiating healthy aging from disease** ; Journal of the American Veterinary Medical Association, v.246, n. 1, January 1, 2015.
- 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.
- 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.
- HEAD, E.; LIU, J.; HAGEN, T. M.; MUGGENBURG, A. B. A.; MILGRAM, N. W.; et al.; Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging , **Journal of Neurochemistry**, v. 82, p. 375-381, 2002.
- HEAD, E.; NUKALA, V.N.; FENOGLIO, K.A.; Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. **Exp Neurol.** v. 220 (1), p.171-6, 2009.
- 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=Generic.
- 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.
- 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.
- JOHNSTONE, E.M.; CHANEY, M.O.; NORRIS, F. H.; ET AL. Conservation of the sequence of the Alzheimer's disease amyloid peptide in dog, polar bear and five other mammals by cross-species polymerase chain reaction analysis. **Brain Res Mol Brain Res** v.10, n.4, p. 299-305, 1991.
- KIMOTSUKI, T.; NAGAOKA, T.; YASUDA, M.; ET AL. Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. **J Vet Med Sci**, v.67, n.10, p.961-967. 2005.
- 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.
- LANDSBERG, G.; ARAUJO, A.; Behavior Problems in Geriatric Pets. **Vet Clin Small Anim**, v. 35, p. 675-698, 2005.
- LANDSBERG, G.M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J.A.; Cognitive dysfunction syndrome: A disease of canine and feline brain aging. **Vet Clin North Am Small Anim Pract** 2012. v42, p.749-768.

- MARIOTTI, V.M.; LANDUCCI, M.; LIPPI, I.; Epidemiological study of behavioural disorders in elderly dogs. In: Heath S, editor. **Proceedings 7th International Meeting of Veterinary Behaviour Medicine, ESVCE. Belgium.** p. 241-3, 2009.
- MCMILLAN, F.D.; Maximizing quality of life in ill animals. **J Am Anim Hosp Assoc** 223, v.39, p. 227-35. 2003.
- 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.
- 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.
- RÈME, C.; DRAMARD, V .; KERN, L.; HOFMANS, J.; HALSBERGHE, C.; MOMBIELA, 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, 2008.
- ROFINA, J.E.; VAN EDEREN, A.M.; TOUSSAINT, M.J.; ET AL. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. **Brain Res**; v. 1069, n.1, p.216-226. 2006.
- SALVIN, H.E.; MCGREEVY, P. D.; SACHDEV, P.S.; Growing old gracefully – behavior- al changes associated with "successful aging" in the dog, *Canis familiaris*. **J Vet Behav Clin Appl Res**, v.6, p. 313-320, 2011.
- SIMIC, G.; KOSTOVIC, I.; WINBLAD, B.; ET AL. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. **J Comp Neurol** ; v.379, n.4, p.482-494. 1997.
- SCHMIDT, F.; BOLTZE, J.; JÄGER, C.; HOFMANN S.; WILLEMS, N.; SEEGER, J.; HÄRTIG, W.; STOLZING, A.; Detection and quantification of -amyloid, pyroglutamil A , and tau in aged canines. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 74, p. 912-923, 2015.
- SWERDLOW, R. H.; The neurodegenerative mitochondriopathies. **J Alzheimers Dis** v.17, p.737-51. 2009.

Revimax®

Propentofilina 50 mg

INDICAÇÕES

■ Tratamento das afecções decorrentes da má circulação periférica e cerebral, **melhorando a qualidade de vida do paciente geriátrico**. Revimax aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e atua diretamente contra o processo neurodegenerativo, melhorando as funções cognitivas e reduzindo as alterações comportamentais do animal senil.

APRESENTAÇÃO

■ **50 mg:** cartucho com 30 comprimidos palatáveis e bissulcados.



POSOLOGIA E MODO DE USAR

■ **Cães:** 3 a 5 mg / Kg / VO / a cada 12 horas, durante 4 a 6 semanas ou a critério do Médico Veterinário.

Peso do animal	Dose*
Maior que 2,5 kg e menor que 5 kg	¼ comp.
5 kg	¼ a ½ comp.
10 kg	½ a 1 comp.
15 kg	1 a 1 e ½ comp.
20 kg	1 e ½ a 2 comp.
30 kg	2 a 3 comp.
40 kg	2 e ½ a 4 comp.

*Cálculo aproximado





www.agener.com.br - SAC: 0800 701 1799

Material dirigido direto e unicamente a profissionais Médicos Veterinários e equipe de vendas.

