



Síndrome da Disfunção Cognitiva em felinos

Revisão de literatura

Tatiane Ribeiro Melo

Médica Veterinária Residente nível 2

São Paulo

2016

TATIANE RIBEIRO MELO

Síndrome da Disfunção Cognitiva em felinos: revisão de literatura

Monografia apresentada ao Programa de
Residência em Clínica Médica de Pequenos
Animais do Hospital Veterinário da Faculdade
de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo

Departamento:

Serviço de Clínica Médica

Área de concentração:

Clínica médica de pequenos animais

Orientador:

Prof. Dr. Archivaldo Reche Junior

São Paulo

2016

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: MELO, Tatiane Ribeiro

Título: **Síndrome da Disfunção Cognitiva em felinos**: revisão de literatura

Monografia apresentada ao Programa de
Residência em Clínica Médica de Pequenos
Animais do Hospital Veterinário da
Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da Universidade de São Paulo

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Nome: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Nome: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Nome: _____

Instituição/Origem: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus pela oportunidade única de participar de um programa tão enriquecedor, que me traz imensurável crescimento técnico e pessoal.

Agradeço à minha família pelo apoio e pela paciência. Eles sempre entenderam minhas tantas horas de ausência e minha dedicação intensa ao programa de Residência.

Agradeço imensamente aos meus colegas residentes e aprimorandos, que hoje são mais do que apenas colegas e se tornaram amigos que levarei para sempre em minha vida. Sem eles, a rotina não seria a mesma.

Agradeço aos médicos veterinários, pós-graduandos e professores da FMVZ-USP por todos os ensinamentos diários. O que aprendi com eles, não tem preço. Levarei-os em meu coração.

Agradeço em especial ao meu eterno mestre, professor doutor Archivaldo Reche Junior, uma pessoa em quem sempre me espelharei. Obrigada por toda paciência, ensinamentos e aconselhamentos. Espero que ele saiba a diferença em minha carreira, sendo meu orientador durante a graduação e durante a residência. Serei sempre grata.

E por fim, agradeço ao Hospital Veterinário da FMVZ-USP como um todo por ter sido minha casa durante todos esses anos. Sentirei uma saudade imensa.

“Because caring is what really counts”

Kenneth W. Levy

RESUMO

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

Nos Estados Unidos a porcentagem de gatos com mais de 7 anos aumentou em 40% nos últimos 20 anos. Junto com o envelhecimento da população de gatos, há um aumento do diagnóstico de enfermidades comuns nessa fase da vida, dentre elas as alterações do comportamento e a disfunção cognitiva. Todas as manifestações clínicas associadas a Síndrome da Disfunção Cognitiva (SDC) podem ser encontrados no acrônimo DISHAAL, sigla em inglês que sumariza desorientação, interação social, ciclo sono-vigília, eliminação alterada/inapropriada, atividade alterada, ansiedade, medos e fobias, e aprendizado e memória. Entender as alterações neuropatológicas correlacionadas com a idade é essencial para que possamos ter a apreciação completa do próprio *status* cognitivo para um melhor diagnóstico e manejo. As principais alterações encontradas através de mapeamento nos gatos mais velhos são a deposição de beta-amilóide e de tau hiperfosforilada, a angiopatia amilóide cerebral, atrofia cortical, perda de neurônios e estresse oxidativo. O diagnóstico da SDC é um diagnóstico de exclusão, já que diversas condições médicas podem se apresentar com alterações de comportamento. Quanto ao manejo, as intervenções que são extrapoladas de estudos prévios com doença de Alzheimer incluem modificação nutricional, ambiental e terapia medicamentosa. Muitos estudos ainda estão sendo desenvolvidos a cerca do assunto com o objetivo de facilitar o diagnóstico e fornecer melhor qualidade de vida para os gatos senis.

Palavras-chave: Felinos. Síndrome da disfunção cognitiva. Senilidade. Alteração comportamental.

ABSTRACT

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

In the last 20 years, it was estimated that the population of cats with more than 7 years old was increased in 40% in the United States. Along with this aging of the feline population, comes the increase in common diseases for this life period, like behavioral alterations and cognitive dysfunction. All clinical signs associated with the Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS) can be found in the acronym DISHAAL, which summarizes disorientation, interaction, sleep-awake cycle, house soiling, activity, anxiety and learning and memory. To know these neuropathological alterations related to age is essential to a complete appreciation of the cognitive status for a better diagnostic and treatment. The main alterations found through mapping of old cats brains are b-amyloid deposition and phosphorylated tau, cerebral amyloid angiopathy, brain atrophy, neuron loss and oxidative stress. The diagnostic of CDS is an exclusion one, since many medical conditions can present with a behavioral alteration. The management of CDS is done with a series of interventions extrapolated from studies of Alzheimer's disease and include nutritional and environmental modification and drug therapy. Several studies are being developed around this subject with the objective of facilitate the diagnostic and provide better quality of life for the old cats.

Keywords: Feline. Cognitive Dysfunction Syndrome. Senility. Behavioral alterations.

Sumário

1. Introdução	pág. 10
2. Revisão de literatura	pág. 12
2.1 Prevalência e importância	pág. 12
2.2 Doença de Alzheimer	pág. 14
2.3 Alterações neuropatológicas encontradas nos felinos	pág. 16
2.3.1 Atrofia e perda neuronal	pág. 19
2.3.2 Deposição de beta-amilóide (AB) em placas senis	pág. 22
2.3.3 Proteína <i>tau</i> hiperfosforilada	pág. 26
2.3.4 Angiopatia Amilóide Cerebrovascular (AAC) e o comprometimento do fluxo sanguíneo	pág. 27
2.3.5 Lesões oxidativas	pág. 28
2.3.6 Outros mecanismos neuropatológicos	pág. 29
2.4 Manifestações clínicas da Síndrome da Disfunção Cognitiva	pág. 30
2.5 Diagnóstico da SDC	pág. 34
2.6 Tratamento e manejo da SDC	pág. 42
2.6.1 Modificação ambiental	pág. 43
2.6.2 Manejo nutricional	pág. 45
2.6.3 Terapia medicamentosa	pág. 48
3. Conclusão	pág. 52
4. Referências bibliográficas	pág. 53

Lista de figuras

- Figura 1: Patologia AB e tau em gatos senis. AB – Beta-amilóide. Pág. 25
- Figura 2: Histopatológico de gato com deposição de beta-amilóide e *tau*. Pág. 27
- Figura 3: Prevalência das manifestações comportamentais reportadas pelos tutores de gatos senis. Pág. 31
- Figura 4: Gato realizando teste DNMP. Pág. 33
- Figura 5: Gato interagindo em atividades de enriquecimento. Pág. 45

Lista de Tabelas

Tabela 1: Problemas comportamentais reportados por tutores de gatos senis.	Pág. 14
Tabela 2: Comparação de características neurodegenerativas entre cães e gatos.	Pág. 18
Tabela 3: Síndrome da disfunção cognitiva – <i>checklist</i> .	Pág. 35
Tabela 4: Comportamentos associados com doenças médicas.	Pág. 38
Tabela 5: Suplementos/ intervenções dietéticas e fármacos com benefícios para síndrome de disfunção cognitiva em felinos.	Pág. 47
Tabela 6: Doses de fármacos usados na terapia comportamental de animais seniors.	Pág. 50

1. Introdução

O envelhecimento e a senescência são processos multifacetados, influenciados pela genética e uma infinidade de fatores internos e externos ao animal. Apesar da existência de diversas teorias sobre o envelhecimento, ele pode ser definido com um processo biológico natural e complexo que resulta em redução progressiva da habilidade de um indivíduo em manter sua homeostase diante de fatores estressores (físicos ou psicológicos). Essas alterações podem levar a uma diminuição da vitalidade e maior vulnerabilidade a doenças. Mas ainda assim, é preciso lembrar que essa não é uma condição patológica, e sim mudanças normais dependentes do tempo e que ocorrem em todo organismo vivo (1) (2).

Atualmente os gatos chegam a viver até 20 anos ou mais. Existe uma sugestão de classificação de idade para gatos que os classifica como ‘maduros’ ou de ‘meia-idade’ quando estão entre 7 e 10 anos de idade; ‘senior’ quando estão entre 11 e 14 anos de idade; e ‘geriátricos’ quando apresentam 15 anos ou mais. Essa classificação foi feita com base em dados epidemiológicos, mas cada gato deve ser avaliado individualmente durante seu envelhecimento (2) (3).

Assim como em humanos, diversas alterações que ocorrem nos gatos mais velhos não são consideradas patológicas. No entanto, antes de classificar um gato mais velho como saudável, é preciso excluir condições médicas que possam influenciar nas alterações encontradas. A avaliação da saúde de um gato mais velho deve envolver acompanhamento do peso, condição corporal e condição de massa muscular, mobilidade, força muscular, qualidade de pele e pelame, saúde oral, acuidade visual, auditiva e olfatória, comportamento geral e por fim, *status* cognitivo. Ainda, possíveis alterações clínicas no trato gastrointestinal, sistema

imunológico, fígado, coração, sistema respiratório, rins e sistema endócrino devem ser investigadas sempre que possível (1).

Ainda assim, após exclusão de condições médicas, é possível que alterações comportamentais ocorram em decorrência do desenvolvimento de disfunção cognitiva nos felinos mais velhos. A velocidade com que essas alterações acontecem varia individualmente, sendo influenciadas pela genética, definição racial, exposições prévias a injúrias e doenças, ambiente em que vivem e *status* nutricional (2) (4).

O reconhecimento de alterações cognitivas no gato nem sempre é fácil, depende da identificação de sintomas sugestivos pelos tutores e confirmação da possibilidade pelo veterinário (4).

Em humanos, a doença neurodegenerativa mais comum é a doença Alzheimer, que progressivamente compromete a cognição, comportamento e qualidade de vida. Os cães e os gatos (em menor extensão) são modelos espontâneos do Alzheimer humano, já que sofrem de algumas alterações neuropatológicas similares (4).

O objetivo deste trabalho é considerar as possíveis causas e prevalência dos problemas comportamentais nos felinos, descrever como a síndrome da disfunção cognitiva normalmente se apresenta e como seu diagnóstico e manejo são frequentemente complicados, especialmente devido ao fato de existirem comorbidades que interagem entre si.

2. Revisão de literatura

2.1. Prevalência e importância

Nos Estados Unidos a porcentagem de gatos com mais de 7 anos aumentou em 40% no início do século 21. Se considerarmos apenas gatos com mais de 10 anos, o aumento foi de 15%; e em gatos com mais de 12 anos, o aumento foi de 10%. Em 2011, dos 74,1 milhões de gatos neste país, foi estimado que houvesse 15,1 milhões (20,4%) de gatos com idade acima de 11 anos. Já no Reino Unido, foi estimado que existiam mais de 2,5 milhões de gatos senis, o que corresponde a aproximadamente 30% da população de gatos (2)(3)(5).

Junto com o envelhecimento da população de gatos, há um aumento do diagnóstico de enfermidades comuns nessa fase da vida, dentre elas as alterações do comportamento. As mudanças comportamentais no gato senil ou geriátrico podem resultar de diferentes doenças sistêmicas (sendo as mais comuns o hipertireoidismo, as alterações osteoarticulares e a hipertensão arterial sistêmica, normalmente secundária ao hipertireoidismo ou a doença renal crônica), doenças cerebrais (como tumores, sendo o meningioma o mais comum), problemas comportamentais (como ansiedade por separação), declínio sensitivo (como a surdez) e a síndrome de disfunção cognitiva (5).

Foi realizado um estudo selecionando gatos de mais de 11 anos de idade que se apresentaram à clínica para cuidados de rotina (como vacinação ou profilaxia dentária) e seus tutores responderam a questionários sobre a saúde médica e comportamental do seu animal. O estudo foi composto por 154 gatos entre 11 e 21 anos de idade. Destes, 36% apresentavam

alterações comportamentais que não eram atribuídas a nenhuma doença sistêmica. Quanto mais velho o gato, maiores as chances dele apresentar alguma alteração comportamental, sendo que 28% dos gatos entre 11 e 14 anos de idade e 50% dos gatos com mais de 15 anos apresentaram alguma mudança em seu comportamento. Nestes questionários, o comportamento alterado mais comum apresentado pelos gatos entre 11 e 14 anos foi a alteração em interação social, fosse com as pessoas da casa ou outros animais; enquanto que nos gatos com mais de 15 anos, os comportamentos alterados mais encontrados foram a desorientação espacial e a vocalização excessiva (1)(6)(7).

As principais alterações comportamentais encontradas incluem desorientação espacial e temporal, alteração na interação com a família, alterações no ciclo sono-vigília, eliminação inapropriada, alterações na atividade e vocalização inapropriada (normalmente mais alta durante a noite) (5).

Problemas comportamentais reportados por tutores de gatos senis	
Dados obtidos de prática clínica de referência (83 anos, > 10 anos de idade)*	Dados obtidos pelo VIN
Eliminação inadequada (e marcação) -73%	Vocalização excessiva – 61% (noturna - 31%)
Agressão entre gatos – 10%	Eliminação inadequada (e marcação) - 27%
Agressão a humanos – 6%	Desorientação – 22%
Vocalização excessiva – 6%	Andar desorientado – 19%
Inquietude – 6%	Inquietude – 18%
<i>Grooming</i> excessivo – 4%	Irritabilidade/agressão – 6%
	Medo/Esconder-se – 4%
	Carência – 3%

Tabela 1: Problemas comportamentais reportados por tutores de gatos senis. *Casos atendidos por Chapman e Voith (n=25), Dr Gary M Landsberg (n=25) e Dr Debra Horwitz (n=33) e discutidos em Landsberg et al (2003).

Adaptado de Landsberg et al., 2010.

É importante lembrar que essa avaliação dos tutores pode ser problemática e/ou falha, porque eles podem não identificar as manifestações mais precoces ou sutis, como alterações em aprendizado e memória. Ainda, alguns tutores, e até alguns veterinários, acabam aceitando essas alterações como "normais da idade" e com isso, muitas dessas condições acabam não recebendo atenção ou tratamento adequados (5)(6).

2.2. Doença de Alzheimer

Em humanos, existe uma gama de alterações histopatológicas em sistema nervoso, associadas com diferentes níveis de disfunção cognitiva, desde as mais leves, até as de maior

significado neurodegenerativo, como as que levam a doença Alzheimer. Os fatores de risco para desenvolvimento de Alzheimer incluem influências genéticas, metabólicas e nutricionais (4)(9)(10).

O diagnóstico clássico de Alzheimer se baseia na confirmação *post-mortem* de dois achados característicos. O primeiro é a presença das chamadas placas senis, que consistem em um depósito extracelular de proteína beta-amilóide. E o segundo, a presença de emaranhados neurofibrilares, que consistem em fragmentos helicoidais intracelulares compostos de proteína *tau* (uma proteína associada a microtúbulos) anormalmente hiperfosforilada. Apesar desses serem os dois principais achados, outros são documentados, como a atrofia cortical (incluindo atrofia de hipocampo), a alteração no sistema neuroquímico (como os neurotransmissores colinérgicos, glutaminérgicos, dopaminérgicos e gabaérgicos) e sinapses reduzidas tanto em número quanto função (4)(9)(10).

As placas senis são formadas por um acúmulo extracelular de proteína beta-amilóide, cujo precursor constitucional é chamado de proteína precursora amilóide (PPA). Enquanto existe um número de teorias sugerindo como esses depósitos podem estar associados com a neurodegeneração, acredita-se atualmente que o acúmulo de beta-amilóide em placas senis possa iniciar uma alteração inflamatória e neurotóxica, que resulta então na hiperfosforilação da proteína *tau* e o emaranhado neurofibrilar, gerando a disfunção neurológica. Além do acúmulo de beta-amilóide em placas senis, essa substância também pode acumular-se ao redor das meninges e vasos sanguíneos, resultando, eventualmente, em angiopatia amilóide cerebral (AAC) (10).

Em humanos, as placas senis e a AAC também são encontradas em cérebros de pessoas mais velhas, que não apresentam sinais de demência. Ainda, a proteína *tau*

hiperfosforilada não está associada apenas às alterações neurodegenerativas da idade, porque também pode ser vista em um desenvolvimento pós-natal normal e também pode surgir em resposta a eventos degenerativos como isquemia e convulsões. Logo, os achados por si só não fecham o diagnóstico da doença de Alzheimer. Para isso, é necessário que se faça uma associação entre os achados histopatológicos com o estágio clínico da doença (10).

Estudos recentes propõem a seguinte divisão entre estágios da doença de Alzheimer: o estágio pré-clínico (antes dos sinais se manifestarem), o estágio em que há um leve comprometimento cognitivo e o estágio em que o diagnóstico clínico de Alzheimer é claro, baseado nas alterações cognitivas e comportamentais. É sugerido que a deposição de substância beta-amilóide aconteça em estágios iniciais, seguido pela degeneração neuronal e por fim, a disfunção sináptica (que é medida pelo acúmulo intracelular de proteína *tau* hiperfosforilada ou alterações perceptíveis em exames de imagem funcional). O estágio clínico é considerado um estágio tardio da progressão da doença, o que explica o sucesso limitado da intervenção terapêutica (que então acaba por ser iniciado muito tardiamente considerando a progressão da doença) (4) (9).

2.3. Alterações neuropatológicas encontradas no felino

Entender as alterações neuropatológicas correlacionadas com a idade é essencial para que possamos ter a apreciação completa do possível uso de bio marcadores (como os níveis de proteína beta-amilóide e proteína *tau* hiperfosforilada no líquido) e do próprio *status* cognitivo para um melhor diagnóstico e tratamento para evitar a progressão da disfunção cognitiva (4).

Os cães e gatos acabam sendo modelos da doença Alzheimer em humanos, pois apresentam algumas semelhanças relacionadas a neurodegeneração. Em contrapartida, os pequenos animais não apresentam comprometimento cognitivo tão extenso (por exemplo, a capacidade de se alimentar é preservada nos animais), o que sugere que a progressão da doença nos cães e gatos seja semelhante aos estágios iniciais e mais precoces do Alzheimer humano (4).

Tanto em humanos quanto em cães, já foi provado que a genética, dieta e estilo de vida influenciam a prevalência e distribuição das alterações neuropatológicas (especialmente as placas senis de substância beta-amilóide) e a consequente disfunção cognitiva. Apesar de isso ainda não ter sido provado em felinos, acredita-se que o mesmo aconteça nesta espécie (5).

O entendimento da neurodegeneração no cérebro de gatos é menos desenvolvido do que em cães, pois ainda existem poucos estudos a cerca das neuropatologias do felino. Assim, ainda existem lacunas a cerca do envelhecimento do cérebro felino (10) (11).

Os cães e gatos apresentam várias semelhanças em termos de envelhecimento do cérebro, mas também algumas diferenças. As principais alterações cerebrais encontradas através de mapeamento nos animais mais velhos são deposição de beta-amilóide, angiopatia cerebral, atrofia cortical, aumento de ventrículos, alargamento dos sulcos, deposição de proteína *tau* fosforilada, perda de neurônios e estresse oxidativo (11).

Comparação de características neurodegenerativas entre cães e gatos		
Alteração neurodegenerativa	Cão	Gato
Atrofia cortical	Sim	Desconhecido
Beta-amilóide	Sim	Sim
Proteína <i>tau</i> hiperfosforilada	Sim	Sim
Angiopatia amiloide cerebral	Sim	Sim
Infartos	Sim	Desconhecido
Doença vascular	Sim	Desconhecido
Acúmulo de lipofuscina	Sim	Sim
Ativação de caspase	Sim	Desconhecido
Fragmentação de DNA	Sim	Desconhecido
Perda neuronal: hipocampo	Sim	Desconhecido
Perda neuronal: caudato	Desconhecido	Sim
Perda neuronal: Locus coeruleus	Sim	Sim
Perda neuronal: células de Purkinje	Sim	Desconhecido
Degeneração de massa branca	Sim	Desconhecido
Inflamação	Sim	Desconhecido
Dano oxidativo	Sim	Desconhecido
Gliose	Sim	Desconhecido

Tabela 2: Comparação de características neurodegenerativas entre cães e gatos. Adaptado de

Head&Vite, 2014

No cão senil, o volume do lobo frontal diminui, o tamanho dos ventrículos aumenta e existe evidência de calcificação meningeal, desmielinização, aumento em lipofuscina, aumento de corpos apoptóticos, degeneração neuroaxonal e redução no número de neurônios.

Nos gatos senis, as alterações relacionadas com a idade incluem perda neuronal, atrofia cerebral, alargamento dos sulcos e aumento ventricular. Alterações perivasculares, incluindo micro hemorragias e infartos nas veias periventriculares, são reportados em cães e gatos senis, o que pode contribuir para os sinais da disfunção cognitiva (4)(6).

Apesar do gato apresentar diversas alterações neuropatológicas no cérebro, ainda não se sabe exatamente qual delas está mais interligada com o desenvolvimento de disfunção cognitiva e nem o quanto cada uma pode estar associada (4)(6).

A seguir temos a descrição de alguns mecanismos envolvidos.

2.3.1. Atrofia e perda neuronal

Existe evidência clara de algumas mudanças no cérebro do gato que estão associadas a idade. Estudos de imagem identificaram atrofia cerebral em gatos mais velhos, que é identificada como sulcos mais alargados (com ângulos mais abertos), parênquima de menor volume e dilatação ventricular. A mesma atrofia acontece em cães, mas na espécie canina já se sabe que a área pré-frontal perde volume em um estágio mais inicial (8-11 anos de idade) enquanto que o hipocampo perde volume só em animais com mais de 11 anos. Ainda, nos exames de imagem (Ressonância magnética) dos gatos mais velhos, observam-se pequenas lesões multifocais de sinal diminuído em T1, que são predominantemente encontradas no lobo piriforme e parecem estar associadas com declínio cognitivo, apesar de ainda não estarem elucidadas (Howard Dobson, personal communication para Landsberg 2010) (11).

A atrofia pode resultar de perda neuronal ou alterações na densidade neuronal, assim como reportada em humanos. Ainda, há estudos que mostraram que a disfunção cognitiva está associada com a redução no número de neurônios noradrenérgicos. A redução na neurogênese no cérebro maduro pode contribuir na redução do número de neurônios e declínio cognitivo, resultando em menor reposição de neurônios que morrem. Não há ainda estudos tão evidentes quanto a neurogênese no cérebro de gatos, mas há um estudo em cães beagles mais velhos (entre 13 e 15 anos) que mostrou uma redução de 30% de neurônios no hipocampo e um declínio da neurogênese de 90-95% (11).

Outra região afetada é o núcleo caudado, que em humanos pode se apresentar afetado em diversas doenças neurodegenerativas, incluindo o Alzheimer e a doença de Parkinson. O núcleo caudado de gatos mais novos (entre 1 e 3 anos de idade; n=5) foi comparado com o de gatos mais velhos (mais de 10 anos; n=6) e foram observadas algumas alterações relacionadas a idade, como um número menor de neurônios e uma densidade reduzida de sinapses. As implicações funcionais da disfunção no núcleo caudado dos gatos mais velhos envolve comprometimento da função motora ou na habilidade do gato em se habituar a estímulos repetitivos (6)(11)(12).

O *Locus Coeruleus*, um núcleo responsável pela produção do neurotransmissor acetilcolina e que também está associado com aprendizado e memória, também se mostra afetado com perda neuronal nos gatos mais velhos. Existe uma marcada atrofia no sistema colinérgico do *Locus Coeruleus*: as mitocôndrias dos neurônios afetados aparecem com grandes vacúolos e acúmulo de lipofuscina; existe também vacuolização e mielinização dos dendritos, e em alguns casos, degeneração axonal. Essas alterações colinérgicas podem levar a alterações cognitivas e no sono REM (*rapid eye movement*), com comprometimento do ciclo sono-vigília (8)(11).

Um dos estudos que demonstrou essas alterações foi o estudo de Zhang (2005), que examinou esta área no cérebro de gatos mais jovens (2 a 3 anos; n=4) comparativamente com gatos mais velhos (15 a 18 anos; n=4) usando um anticorpo contra colina acetiltransferase (ChAT) para identificar os neurônios colinérgicos, seu tamanho, número e comprimento dendrítico. Foi encontrada uma notável redução no tamanho, mas não no número de neurônios ChAT positivos, sendo que esses neurônios Chat positivos apresentavam reduzido comprimento dendrítico em gatos mais velhos. Estruturalmente, as mitocôndrias dos neurônios colinérgicos apresentavam-se anormais, com grandes vacúolos e acúmulo de lipofuscina. Nos dendritos, o citoplasma parece conter menos microfilamentos e vacúolos, além de corpos de mielina terem sido encontrados. Ainda, a degeneração axonal e ruptura da mielina foi vista em alguns casos. A disfunção no sistema colinérgico e a perda neuronal no Locus Coeruleus também ocorre na doença de Alzheimer e por isso, a maioria dos tratamentos aprovados para tal enfermidade envolvem drogas anticolinesterases (que vão aumentar a disponibilidade da acetilcolina para os neurônios) (6)(13).

Por fim, o cerebelo dos gatos mais velhos também apresenta uma perda de neurônios e diminuição dos dendritos das células de *Purkinje*. Um estudo que mostrou isso foi o de Zhang (2006) que analisou e comparou o cerebelo de gatos mais novos (de 2 a 3 anos; n=4) com animais mais velhos (de 12 a 13 anos; n=4). Observou-se que o espessamento da camada molecular do cerebelo diminui enquanto que a camada granular aumenta, e existe um aumento significativo de astrogliose associada a uma hipertrofia dos neurônios. Ainda, as células Purkinje nos gatos mais velhos apresentam uma imunoreatividade menor para um marcador proteico de neurofilamentos, sugerindo que haja uma diminuição no número de dendritos desses neurônios. Essas alterações são consistentes com a disfunção motora e uma diminuição no processamento de informação encontrada nos gatos velhos (6)(14).

2.3.2. Deposição de beta-amilóide (AB) em placas senis

As placas senis são compostas por proteína beta-amilóide e é uma das duas chaves para a definição do diagnóstico da doença de Alzheimer. A proteína beta-amilóide é produzida pela quebra sequencial de uma proteína precursora de amilóide pela beta-secretase e gama-secretase. A quebra pela gama-secretase resulta em diferentes tamanhos de beta-amilóide, sendo o de 42 aminoácidos (AB-1-42) o mais insolúvel que é depositado no cérebro humano com Alzheimer. Na espécie humana, sabe-se que essa deposição é neurotóxica e leva a comprometimento da função neuronal, degeneração de sinapses, perda celular e depleção dos neurotransmissores (4)(8)(11).

Nos humanos, cães e gatos ocorre a deposição de beta-amilóide no espaço extracelular e perivascular. No entanto, as placas encontradas no cães e gatos são menos maduras do que as encontradas nos humanos com Alzheimer e com uma distribuição pouco diferente. No cão a deposição parece se iniciar com 8 a 9 anos de idade e há predomínio de placas difusas sendo que as áreas do cérebro são afetadas em diferentes idades (precocemente no córtex pré-frontal e mais tardiamente no córtex temporal, hipocampo e córtex occipital). Na espécie felina as placas se encontram em uma distribuição ainda mais difusa do que nos cães (4)(6)(11).

A deposição de beta-amilóide em felinos parece ser diferente daquela que acontece em cães e humanos em alguns aspectos. Ao contrário dessas outras espécies, a placa de beta-amilóide (AB) no felino é primariamente feita de AB1-42 e não ocorre modificação em sua estrutura, o que sugere um *turn over* mais rápido. Já nos vasos cerebrais ocorre maior deposição de AB1-40, que é uma forma mais solúvel de beta-amilóide (11).

Foi realizado um estudo que revisou necrópsias de 19 gatos, entre 4 meses a 14 anos de idade. Destes, 17 gatos foram selecionados porque apresentavam algum sinal neurológico, que poderia ser compatível com disfunção cognitiva, mas cujo diagnóstico não foi feito em vida. Todos os gatos eram negativos para Imunodeficiência viral felina (Fiv) e Leucemia viral felina (FeLV) e não apresentavam alterações na análise bioquímica. Foi encontrado depósito beta-amilóide em 7 dos 19 gatos, sendo que todos esses gatos tinham mais de 10 anos de idade. Foi observado também que a deposição de beta-amilóide no córtex começa primeiro nas camadas mais profundas, sendo a camada mais superficial afetada mais tardiamente. A distribuição dessa deposição foi de acordo com o encontrado em literatura, mostrando que as placas extracelulares de beta-amilóide se depositam de forma difusa, ao invés de placas circunscritas como as observadas tipicamente em humanos (10).

Infelizmente, não foi possível determinar se a disfunção neurológica que esses gatos apresentavam era compatível com os achados neuropatológicos, porque a maioria deles (17 dos 19) apresentavam alguma doença neurológica cujo diagnóstico não havia sido elucidado e não necessariamente estava ligado a apenas uma disfunção cognitiva. Além disso, ainda não existe uma relação óbvia entre a natureza das manifestações clínicas da disfunção cognitiva com a presença de deposição extracelular de beta-amilóide ou de proteína *tau* hiperfosforilada. No entanto, essas alterações só foram encontradas em gatos com mais de 10 anos de idade e a ausência dessas alterações em gatos mais novos (mesmo os que apresentavam alguma disfunção neurológica) sugere fortemente que o avanço da idade esteja correlacionada com a deposição extracelular de beta-amilóide e a hiperfosforilação da proteína *tau* (10).

Devido a todas essas diferenças na deposição das placas senis, o padrão de beta-amilóide no felino acaba sendo mais compatível com o envelhecimento do cérebro humano,

em estágios mais iniciais do que com a doença clínica Alzheimer (estágio mais avançado) propriamente dita. Assim, o *link* entre a síndrome da disfunção cognitiva (SDC) e a patologia das placas AB ainda é inconsistente, sendo que alguns estudos mostram que existe uma relação positiva, e outros estudos acreditam que a correlação é negativa. Recentemente o foco dos estudos mudou um pouco das placas beta-amilóide para substâncias menores e mais solúveis, chamadas de AB oligômeros, que são altamente tóxicos e prejudicam a função sináptica. Mais estudos são necessários sobre a deposição de beta-amilóide e AB oligômeros no felino para o melhor entendimento dessa correlação com a disfunção cognitiva (10)(11)(15).

Patologia AB e tau em gatos senis



(A) Ab1-16 (usando anticorpo 6E10) distribuído de forma difusa na camada molecular mais externa do hipocampo (setas pequenas) e também em subículo (setas grandes) em um gato de 17 anos de idade.



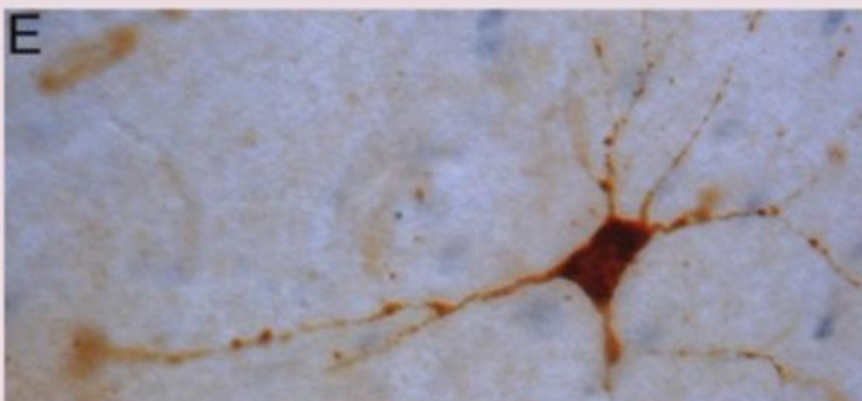
(B) Duas camadas de imunomarcção em cortical para AB1-16 podem ser observados no córtex parietal de um gato de 18 anos de idade, sugerindo que a região possa estar comprometida.



(C) O cerebelo tipicamente se mantém desprovido de AB, mas este foi observado em células de Purkinje (setas) em um gato com 18 anos de idade.



(D) Uma maior amplificação do cerebelo mostra o acúmulo de AB em forma de agregados no citoplasma das células de Purkinje.



(E) Em um gato de 21 anos que apresentava convulsões, foi encontrado um acúmulo de tau hiperfosforilada (imunomarcção com PHF-1) no hipocampo.

Figura 1: Patologia AB e tau em gatos senis. AB – Beta-amilóide. Adaptado de Landsberg et al., 2010.

2.3.3. Proteína *Tau* hiperfosforilada

Assim como é descrito em humanos com doença de Alzheimer, acredita-se atualmente que o acúmulo de beta-amilóide em placas senis possa iniciar uma alteração inflamatória e neurotóxica, que resulta então na hiperfosforilação da proteína *tau*. Cães e gatos apresentam este acúmulo de diferentes epítomos de proteína *tau* fosforilada. Nos gatos, as múltiplas formas de proteína *tau* além de estarem associadas com a disfunção cognitiva, também estão frequentemente associadas à presença de convulsões (10)(11)(15).

A proteína *tau* é uma proteína associada a microtúbulo e por isso, o acúmulo de *tau* hiperfosforilada leva a formação de um emaranhado neurofibrilar em estágios mais avançados do Alzheimer humano. Nos gatos mais velhos observa-se o acúmulo de proteína *tau* fosforilada, mas não o emaranhado neurofibrilar, portanto, as lesões patológicas encontradas são consistentes com a formação pré-emaranhado, que é observada apenas em estágios mais iniciais do Alzheimer. O emaranhado neurofibrilar também não é observado no cão, apenas a proteína *tau* fosforilada (4)(6)(15).

O estudo de Gunn-Moore (2006), que revisou necropsias de 19 gatos (entre 4 meses e 14 anos de idade, sem nenhuma doença sistêmica detectada) encontrou proteína *tau* fosforilada em 2 gatos, ambos com mais de 10 anos de idade. Em um desses gatos, foi encontrada proteína *tau* fosforilada com um padrão bastante irregular, o que sugere uma neurodegeneração. No entanto, ambos gatos tinham histórico de convulsão, e sabe-se que a hiperfosforilação de *tau* pode acontecer secundária a atividade convulsiva intensa. Portanto, ainda não se sabe se a deposição de proteína *tau* hiperfosforilada está associada com a idade ou com uma causa específica de neurodegeneração (10).

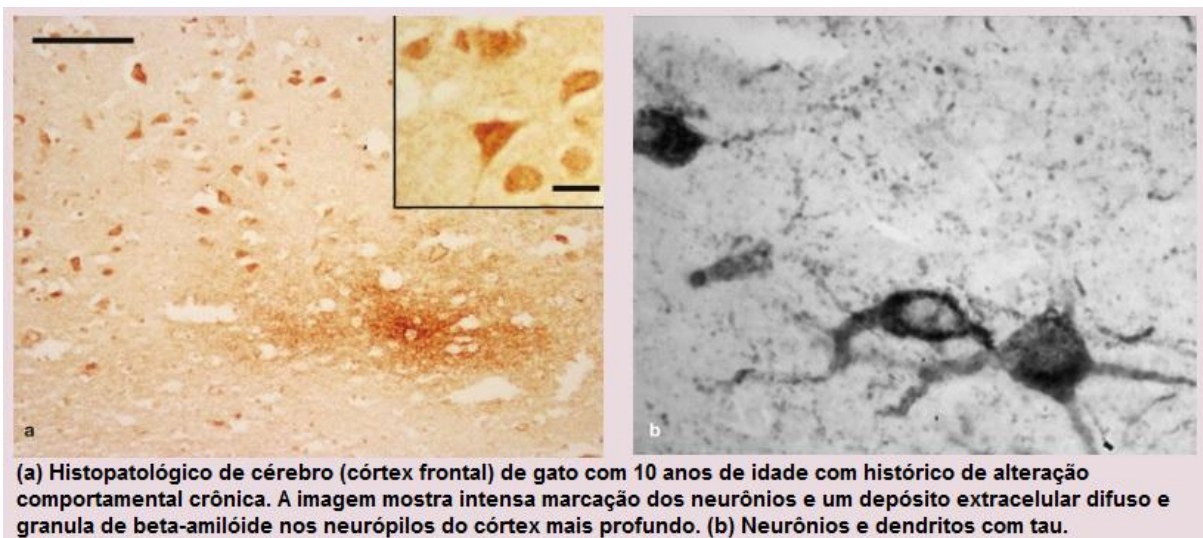


Figura 2: Histopatológico de gato com deposição de beta-amilóide e tau. Adaptado de Bellows et al., 2016.

2.3.4. Angiopatia Amilóide Cerebrovascular (AAC) e o comprometimento do fluxo sanguíneo

Outra neuropatologia encontrada no cérebro do gato que parece ter relação com a piora da função cognitiva é o comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral, já que inúmeras alterações vasculares podem ocorrer nos gatos mais velhos, incluindo uma diminuição no fluxo, a presença de pequenas hemorragias perivasculares e uma forma de arteriosclerose (5).

Grande parte dessa alteração de fluxo sanguíneo se deve principalmente a deposição de substância beta-amilóide perivasculares gerando a Angiopatia Amilóide Cerebrovascular (AAC). Isso porque a deposição de beta-amilóide perivasculares pode comprometer a barreira hemato-encefálica (BHE), romper a parede de vasos causando micro hemorragias e também podem predispor a infartos lacunares sem que existam causas metabólicas, endócrinas ou hipertensivas para tal. Em felinos o córtex occipital parece ser o mais vulnerável para os

infartos, mas também já foram constatados infartos lacunares devido AAC no núcleo caudado e no tálamo; no cão a causa ainda permanece não identificada (8)(11).

Ainda, o cérebro dos gatos mais velhos pode apresentar comprometimento ainda maior devido a hipertensão arterial sistêmica, doenças cardíacas que diminuam o débito cardíaco, anemia ou outras alterações de viscosidade sanguínea e coagulopatias, que podem levar inclusive a hipóxia em algumas áreas do encéfalo, piorando a função cerebral (5)(8).

2.3.5. Lesões oxidativas

As lesões oxidativas também são responsáveis por parte do declínio cognitivo encontrado nos gatos mais velhos, pois podem causar disfunção neuronal e levar a morte neuronal. Normalmente, uma pequena parte do oxigênio que chega ao cérebro para produção de energia é convertida a radicais livres. No entanto, conforme as células envelhecem, elas se tornam menos eficientes, produzindo menos energia e mais radicais livres. Esses radicais são normalmente removidos pelas defesas antioxidantes naturais do corpo, como algumas enzimas específicas removedoras de radicais livres (as superóxido dismutases) e as vitaminas A, C e E, que também podem estar diminuídas devido o envelhecimento do encéfalo (5)(11).

Um excesso de radicais livres é bastante prejudicial, levando a lesões oxidativas em proteínas, lipídeos e nucleotídeos. O cérebro é particularmente susceptível a essas lesões devido a um alto conteúdo de gordura (lipídeos), uma alta demanda por oxigênio e uma habilidade de reparo limitada. Nos cães, observa-se o acúmulo de grupos carbonila (que está associado com uma diminuição endógena de enzimas e proteínas antioxidantes) e 4-

hidroxinonenal, lipofuscina, pigmentos lipofuscina-like e malondialdeído (que são produtos da oxidação de lipídeos). Nos felinos, mais estudos ainda são necessários (5)(11).

2.3.6. Outros mecanismos neuropatológicos

Outras doenças neurodegenerativas são as doenças de acúmulo lisossomal em cães e gatos, que apresentam similaridades no envelhecimento, sugerindo mecanismos patológicos comuns. Já foram identificadas mais de 40 doenças de acúmulo lisossomal, sendo que a maioria se caracteriza por declínio cognitivo, perda de memória, atrofia cerebral, perda de mielina e perda de neurônios em áreas específicas, assim como é visto no envelhecimento do cérebro (11).

Dentre as doenças de acúmulo lisossomal destacam-se as lipofucinoses ceróides neuronais, caracterizadas por acúmulo lisossomal de substâncias autofluorescente de lipopigmentos, que lembra ceróide e lipofuscina. Ela se manifesta com convulsão, disfunção motora, visão comprometida, declínio cognitivo progressivo, memória comprometida, problemas comportamentais, degeneração cerebral, perda neuronal seletiva (mais severa no córtex cerebral), atrofia de matéria branca, acúmulo de proteínas e lipídeos nos neurônios e morte neuronal prematura. Essa doença pode se manifestar de forma precoce, conhecida como doença de Batten, que acontece em Setters ingleses, terriers tibetanos e Border collies. Nessa doença juvenil, acredita-se que a perda neuronal ocorra devido disfunção mitocondrial e excitotoxicidade. Outra doença de acúmulo lisossomal é a mucopolissacaridose do tipo I (síndrome de Hurler), cujos indivíduos afetados, humanos e cães, apresentam atrofia cortical

progressiva, alargamento ventricular e perda de massa branca. Existem poucos estudos sobre essas doenças nos felinos (11).

2.4. Manifestações clínicas da Síndrome da Disfunção Cognitiva

As principais mudanças observadas pelos tutores são alterações comportamentais, resultados de alterações neurodegenerativas e que não estão ligadas a doenças sistêmicas. Elas incluem mudanças de atitude, atividade, apetite, sono e habilidade cognitiva (2).

Uma pesquisa na VIN (Veterinary Information Network) examinou as 100 alterações mais reportadas nos gatos com 12 a 22 anos. Foram elas: vocalização excessiva com 61% (sendo 31% a noite); eliminação inapropriada com 27%; desorientação com 22%; andar sem destino/objetivo com 19%; inquietude com 18%; agressão/irritabilidade com 8%; medo e hábito de se esconder com 8%; e comportamento carente com 3% (1).

Prevalência das manifestações comportamentais reportadas pelos tutores de gatos senis

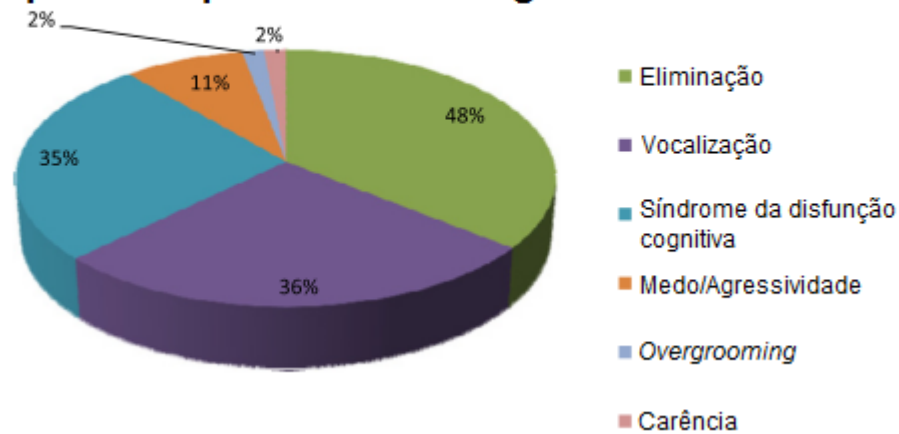


Figura 3: Prevalência das manifestações comportamentais reportadas pelos tutores de gatos senis. Eliminação inclui marcação; disfunção cognitiva inclui desorientação, inquietude, andar compulsivo e andar durante a noite; medo/agressividade inclui animal que se mantém escondido. Combinação de dados obtidos por prática clínica (83 gatos de 3 lugares diferentes) e dados do VIN (Veterinary Information Network; 100 gatos entre 12 e 22 anos) Adaptado de Landsberg et al., 2012.

No entanto, várias são as causas que podem gerar essas alterações comportamentais e a disfunção cognitiva é apenas um entre tantos outros diagnósticos que precisam ser excluídos. Dentre as alterações mais comuns relacionadas apenas a síndrome da disfunção cognitiva, a mais reportada costuma ser a vocalização excessiva (1).

Todas as manifestações clínicas associadas a SDC podem ser encontrados no acrônimo DISHAAL, sigla em inglês que sumariza as possíveis alterações. Os significados de cada letra são: D para “*Disorientation*”, ou desorientação, confusão e alteração espacial; I para “*Interaction*”, ou interação social alterada, seja com os tutores, outros animais ou o próprio ambiente; S para “*Sleep-wake cycles*”, ou ciclo sono-vigília alterado; H para “*Housesoiling*”, ou eliminação alterada/inapropriada; A para “*Activity*”, ou atividade alterada, que pode estar aumentada ou diminuída; A para “*Anxiety*”, ou ansiedade, medos e fobias; L para “*Learning and memory*”, ou aprendizado e memória (1)(4).

O aumento na atividade locomotora normalmente está associada com maior comprometimento cognitivo, e sinais de medo, fobias e ansiedade são consistentes com a agitação e ansiedade encontrada nos humanos com Alzheimer (4).

Um teste (DNMP) realizado comparando capacidade de aprendizado entre gatos com 3-3,8 anos, 7,7-9 anos e 10,5-15 anos mostrou que os gatos mais velhos tem de fato uma diminuição na capacidade de aprendizado em algumas tarefas cognitivas, com diferenças significativas, o que sugere que a idade avançada no gato esteja relacionada a um declínio progressivo na função cognitiva. Foi sugerido que este declínio se inicie aos 10 anos de idade, mas uma análise individual é necessária (2).

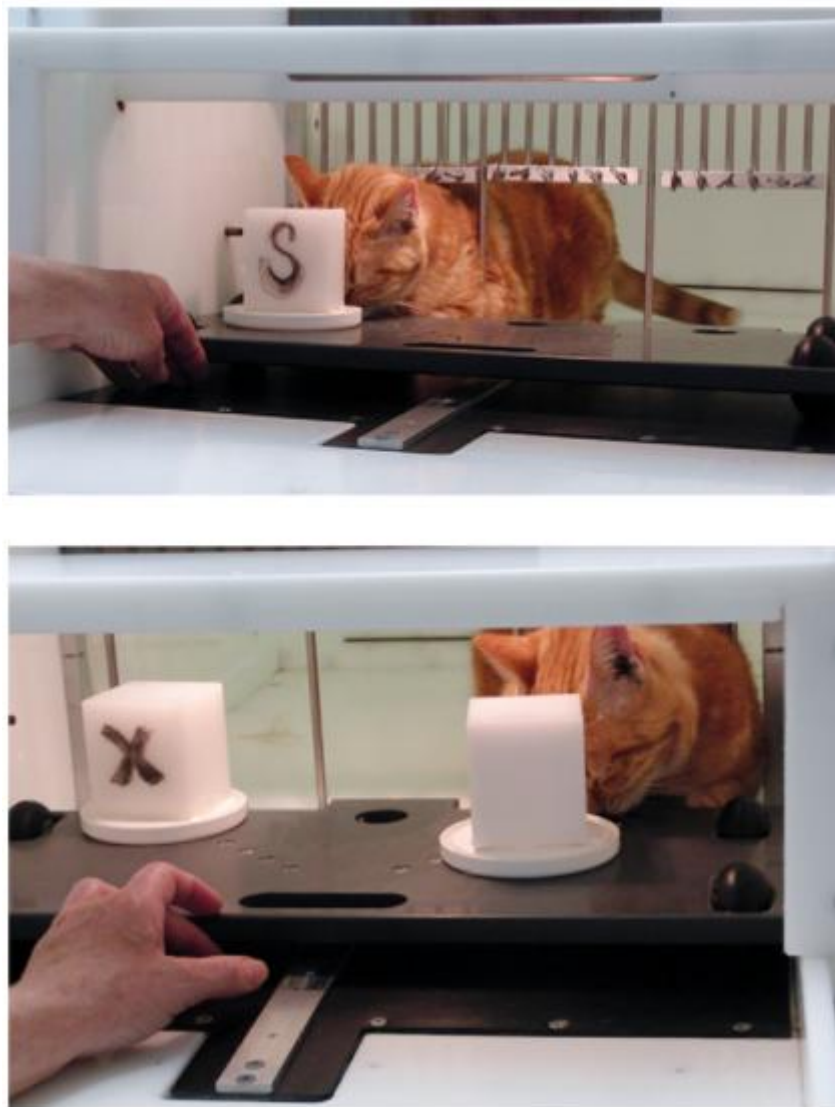


Figura 4: Gato realizando teste DNMP. O teste DNMP (*Delayed Nonmatching to Position*) é um teste que avalia a memória que trabalha com definição espacial visual. Ele é dividido em 2 fases sobre um aparato com 3 possíveis posições. Na primeira fase, um petisco é colocado em uma das 3 posições e é coberto por um bloco (bloco S). O gato deve deslocar o bloco S para conseguir o petisco. Na segunda fase, dois blocos são colocados. Um dos blocos (bloco X) é colocado na mesma posição que o bloco S estava na fase anterior, e um segundo bloco é colocado em uma das outras duas posições disponíveis (que é onde o petisco se encontrará nessa segunda fase). O gato deve deslocar o bloco que contém o petisco, ignorando o bloco X. O teste avalia a capacidade de aprendizado do gato em diferentes situações Adaptado de Bellows et al., 2016.

2.5. Diagnóstico da Síndrome da Disfunção Cognitiva

O diagnóstico da síndrome da disfunção cognitiva (SDC) é um diagnóstico de exclusão, já que diversas condições podem se apresentar com alterações de comportamento. Nos gatos mais velhos, devemos sempre pensar nas condições médicas (doenças em curso), dor (normalmente devido alterações musculoesqueléticas), mudanças ambientais com resposta inadequada ao estresse e declínio sensorial como possíveis causas de uma alteração comportamental (1).

Como todas as possíveis doenças que cursam com alterações comportamentais precisam ser excluídas antes do diagnóstico da SDC, o *American Animal Hospital Association* (AAHA) e *American Association of Feline Practitioners* (AAFP) criaram um *guideline* (guia) para cuidados com gatos senis, que incluem conseguir um histórico detalhado do comportamento do animal combinado com resultados de exame físico e laboratorial para diagnóstico mais assertivo. Apesar de ainda precisar de padronização, um questionário específico para gatos senis também adiciona bastante informações para completar o histórico do animal (8).

Infelizmente nem sempre o tutor sabe reconhecer sinais de problemas de saúde em seus gatos - eles normalmente não sabem por quais sinais procurar. O clínico veterinário deve ensinar e mostrar aos tutores que essas alterações não são "normais porque o gato está ficando velho". Os tutores precisam aprender a monitorar seus animais em relação a alterações de consumo de alimento e água, peso corporal, produção de urina e fezes, e comportamento. Por isso que a implementação de um programa de saúde para animais senis é tão importante e benéfico (5).

Em um estudo avaliando os gatos que se apresentaram ao veterinário para rotina anual, 28% dos 95 gatos entre 11 e 15 anos e 50% dos 46 gatos com mais de 15 anos apresentavam alterações que eram compatíveis com o diagnóstico de disfunção cognitiva (4)(8).

Pensando nas alterações comportamentais, existe um acrônimo para ajudar o clínico e o tutor a procurarem (e também a monitorarem) as alterações nos gatos mais velhos: o DISHAAL. A seguir segue um modelo que pode ser utilizado.

Síndrome de disfunção cognitiva – checklist		
Manifestações clínicas (DISHAAL)	Idade em que foi notada pela primeira vez	Nota 0-3
D: Desorientação/ Confusão – Atenção – Orientação espacial		
Fica preso entre objetos ou não consegue desviar deles		
Encara fixamente as paredes ou o chão		
Reconhecimento de familiares/pets diminuído		
Vai para o lado errado de portas; bate nas portas/parede		
Derruba comida ou não consegue encontrá-la		
Resposta a estímulo visual ou auditivo diminuída		
Resposta a estímulo visual ou auditivo aumentada (vocalização)		
I: Interação – Relações sociais		
Evita contato / Interesse em interagir diminuído		
Comportamento de receber pessoas diminuído		
Carente, com necessidade de contato constante		
Relação com outros animais alterada: menos social/irritadiço/agressivo		
Relação com outras pessoas alterada: menos social/irritadiço/agressivo		
S: Ciclo Sono-vigília / Rotina dia-noite invertida		
Andar incansável / andar durante a noite		
Dorme mais durante o dia		
H: Eliminação (Aprendizado e memória)		
Eliminação dentro de casa em locais previamente treinados		
Sai para a área externa da casa, mas só elimina quando		

retorna para a área interna		
Elimina no próprio cesto ou no local de dormir		
A: Atividade – Aumentada / Repetitiva		
Andar sem destino/ incansavelmente		
Abocanha / lambe o ar		
Lambe o dono ou outros objetos da casa		
Aumento no apetite (ou em maior quantidade ou mais rápido do que de costume)		
A: Atividade – Apatia / Depressão		
Interesse diminuído em alimento / petisco		
Exploração / atividade física / brincadeiras diminuídas		
Diminuição na auto-higiene		
A: Ansiedade		
Vocalização , inquietude / agitação		
Ansiedade, medo/fobia a estímulos auditivos ou visuais		
Ansiedade, medo/fobia a lugares		
Ansiedade, medo/fobia a pessoas		
Ansiedade de separação		
L: Aprendizado e memória – tarefas, comandos		
Habilidade diminuída em realizar tarefas ou comandos		
Responsividade a comandos e truques diminuída		
Inabilidade para aprender novos comandos, ou aprendizado lento		

Tabela 3: Síndrome da disfunção cognitiva – *checklist*. Adaptado de Landsberg et al., 2012

A partir da alteração encontrada o clínico deve então começar a investigação de todas as possíveis causas antes de atribuir aquela alteração à síndrome de disfunção cognitiva. A vocalização excessiva, por exemplo, pode estar associada com agitação devido a hipertireoidismo, agitação devido a hipertensão, desorientação devido a declínio nos sentidos e dor, além da disfunção cognitiva. Alteração no sono durante a noite que é um sinal comum na disfunção cognitiva pode também estar relacionado a alteração sensorial ou condições médicas que culminam com dor, poliúria, hipertensão ou até alterações na rotina dos tutores. Uma característica importante a ser definida antes de atribuí-la a síndrome de disfunção cognitiva é se esse comportamento é reproduzível, ou seja, se além de ser um comportamento novo, se ele repete com alguma frequência (1)(4).

O clínico deve realizar um bom exame físico, incluindo avaliação de peso corporal, calcular porcentagem de alterações no peso, escore de condição corporal, pressão arterial sistêmica, exame de retina e, idealmente, uma avaliação ortopédica e neurológica (o que pode ser desafiador já que os gatos mais velhos precisam de um tempo para ambientação e movimentação pela sala de atendimento, e preferencialmente em uma superfície que permita aderência sem que o animal precise usar suas garras). Uma amostra de sangue deve ser coletada para perfil bioquímico, concentração de tiroxina (T4), e perfil hematológico. Quando necessário, deve-se ainda realizar sorologia para FIV e FeLV e quando indicado, para toxoplasmose. Uma amostra de urina deve ser coletada para uma análise rotineira de proteína:creatinina urinária, exame de urina I e urocultura. Inicialmente esses animais precisarão ir a clínica entre uma a duas vezes ao ano. No entanto, nos animais em que alterações significantes sejam identificadas, a visita precisará ser mais regular para reavaliação, monitoramento e tratamento (5).

Outra coisa importante é lembrar que várias são as doenças comuns nos gatos mais velhos e elas interagem entre si, pedindo uma reavaliação constante. Por exemplo, um animal com diabetes mellitus (DM) pode ter a concentração de T4 suprimida até níveis normais; o alto *turn over* de proteínas associado com aumento do hormônio da tireoide pode diminuir os valores de frutamina para um valor menor do que o esperado em um animal com DM; e ainda, o tratamento de uma doença pode descompensar/mostrar outras, como o tratamento do hipertireoidismo pode desmascarar a gravidade de uma DRC (5).

Comportamentos associados com condições médicas	
Condição médica	Manifestação associadas
Disfunção sensorial (perda de visão, audição ou olfato)	Aumento de irritabilidade, medo ou agressividade
	Apetite diminuído
	Vocalização excessiva
	Alterações em ciclo sono-vigília
	Desorientação
	Comportamento de recepcionar pessoas diminuído
	Falta de atenção; interação verbal diminuída
Doença renal	Poliúria
	Polidipsia
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
Infecção urinária de trato inferior	Disúria
	Estrangúria
	Polaciúria
	Periúria
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
Osteoartite	Fraqueza
	Atividade e mobilidade reduzidas
	Dor e irritabilidade
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
	Relutância nas atividades diárias comuns
Hipertireoidismo	Ansiedade
	Inquietude
	Vocalização noturna
	Apetite aumentado
	Hiperatividade
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
Hipotireoidismo	Diminuição na atividade
	Agressividade e irritabilidade
	Tolerância ao frio reduzida
	Letargia
Hiperadrenocorticismo	Letargia
	Perda de peso
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
	Polifagia

	Polidipsia
	Poliúria
Desordens neurológicas centrais	Alterações no padrão do sono
	Alterações em hábitos alimentares
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
	Agressividade ou docilidade
Neuropatia periférica	Auto-mutilação
	Irritabilidade / agressividade
	Andar em círculos
	Hiperestesia
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
Dor	Resposta a estímulos alterada
	Atividade diminuída
	Inquietude
	Vocalização
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária
	Agressão / irritabilidade
	Auto-trauma
	Andar durante a noite
Doenças gastrointestinais	Lambadura
	Polifagia ou apetite diminuído
	Alteração nos hábitos de eliminação e/ou uso da caixa sanitária (fezes)
	Transtornos de sono
	Inquietude
	Vocalização
Doenças urogenitais	Disúria
	Eliminação inadequada
	Polaciúria
	Polidipsia
	Poliúria
	Estrangúria
	Andar durante a noite
Doenças dermatológicas	<i>Overgrooming</i> , arrancar os pelos
	Mordiscar de unha
	Hiperestesia
	Outros auto-traumas (mastigar/mordiscar/arranhar)
Desordens metabólicas (ex. diabetes mellitus)	Ansiedade
	Irritabilidade

	Agressividade
	Sono alterado
	Eliminação inadequada
	Letargia
	Diminuição na atividade
	Inquietude
	Sonolência
	Confusão
Hipertensão sistêmica	Confusão
	Vocalização
	Andar incansável

Tabela 4: Comportamentos associados com doenças médicas. Adaptado de Bellows et al., 2016.

Na avaliação dermatológica o clínico deve observar alterações recentes em pele e pelo, presença de novas lesões ou crescimento rápido de lesões e alterações no *self-grooming*. Clinicamente, comedos e acne mentoniana são achados comuns em gatos mais velhos. Ainda, discreto eritema, descamação e crostas ao redor de orelhas, nariz e lábios podem ser notadas em gatos com alteração da cor do pelo devido exposição solar (1).

Obesidade é associada com risco maior de diabetes e redução de mobilidade. No entanto, tanto obesidade quanto sarcopenia são associadas com maior risco de morte (1).

É preciso avaliar músculos e articulações por meio de exame físico e ortopédico, associada a uma avaliação do tutor com relação a mobilidade, atividade e capacidade de certas performances (1).

A massa muscular deve ser acessada através de palpação da coluna vertebral, escápula, asa do íleo, tríceps e músculos da coxa. Em gatos mais velhos e considerados saudáveis, esses ossos serão mais facilmente palpados, mas não devem estar exageradamente 'expostos', apenas com discreta perda de massa muscular (1).

Perda de massa muscular, seja localizada em um membro ou mais generalizada pode ser indicador de doença articular degenerativa (DAD). Ainda, perda de massa muscular pode ser indicador de outras doenças sistêmicas, como por exemplo secundária a alteração na capacidade digestiva, ou a aproveitamento de substâncias pelo tecido devido alterações na sensibilidade a insulina, doença renal, hipertireoidismo ou perda muscular associada a neoplasia (1).

A avaliação dos sentidos (olfação, audição e visão) pode ser difícil nos gatos mais velhos. Esclerose lenticular é comum em gatos mais velhos e considerada uma alteração de desenvolvimento normal para a idade. Essa alteração de esclerose raramente causa deficiência visual, exceto em algumas poucas situações de pouca luz. A perda de visão pode acontecer devido degeneração retiniana ou descolamento de retina devido a hipertensão, trauma, neoplasia, doenças inflamatórias, deficiências nutricionais (taurina), toxinas, agentes infecciosas ou outras causas médicas (1).

A perda de audição pode ser bastante difícil de ser quantificada, mas pode ser percebida devido a resposta diminuída a chamados vocais (por exemplo ao chamar o gato para se alimentar) e também por vocalização persistente. Perda auditiva adquirida pode acontecer devido a trauma crânio encefálico, drogas ototóxicas e exposição a barulhos muito altos, como barulhos da rua (1).

A perda de olfato pode ser percebida por alterações nos hábitos alimentares, já que este apresenta papel importante no apetite e comportamento alimentar dos gatos. Caso haja alteração nos hábitos alimentares e ausência de doença periodontal ou outras doenças sistêmicas, o veterinário deve suspeitar de perda de olfato (1).

Caso o tutor não estabeleça uma rotina de limpeza periódica na cavidade oral do seu animal, este desenvolverá gengivite, primeiro indício de desenvolvimento de doença periodontal. Sinais comuns de doença da cavidade oral são inapetência, perda de peso, halitose, ranger de dentes, dificuldade mastigatória e/ou de deglutição, diminuição em *grooming* e ainda, descarga nasal (normalmente unilateral) (1).

A pressão arterial pode ser um pouco mais alta em gatos mais velhos, no entanto, a pressão sistólica deve ser inferior a 150mmHg para evitar riscos de danos aos órgãos-alvo (rim, coração, cérebro e olhos) (1).

2.6. Tratamento e manejo da SDC

Com relação a tratamento e manejo do felino com disfunção cognitiva, a grande maioria das intervenções que podemos fazer vieram de uma extrapolação com estudos prévios em cães com síndrome de disfunção cognitiva e humanos com doença de Alzheimer. Essas intervenções incluem modificação dietética, ambiental e terapia medicamentosa. Dieta e suplementos que melhoram o mecanismo de defesa antioxidantes foram comprovados como efetivos, junto com enriquecimento ambiental, na melhora da função cognitiva em cães (5)(16).

2.6.1. Modificação ambiental

O enriquecimento ambiental pode levar a um aumento nos fatores de crescimento dos nervos, o que estimula o crescimento e a sobrevivência dos nervos e melhora a função cognitiva. O ideal é que se faça uma associação de enriquecimento ambiental com suplementação dietética (5).

Estudos com cães demonstraram que estímulo mental é um componente essencial para a manutenção da qualidade de vida, mais ainda, o enriquecimento contínuo - na forma de treinamento, brincadeiras, exercícios e brinquedos novos - pode até melhorar a função cognitiva. O mesmo também é verdade para os felinos (4)(8)(16).

Os gatos precisam ter oportunidades suficientes para manifestar seu comportamento natural, ao mesmo tempo em que eles devem sentir controle sob o espaço em que estão - incluindo para onde vão e quando vão, lugares para se esconder, dormir e lugares altos para subir. Para gatos, uma rotina estruturada é importante para manter o bem-estar e ajudar na manutenção de orientação temporal. Em contraste, inconsistência ou falta de controle podem gerar estresse e impactar negativamente na saúde e bem estar (8).

Assim, antes de iniciar as mudanças ambientais para enriquecimento deve-se lembrar que os felinos idosos, especialmente os que já apresentam síndrome de disfunção cognitiva, se tornam mais sensíveis e mais estressados a mudanças ambientais. Dessa forma, toda e qualquer mudança ambiental, de rotina, de membros da casa e de dieta devem ser feitas gradativamente. Para alguns desses gatos, que já demonstram desorientação, reduzir o espaço em que eles ficam (ao invés de aumentar) pode acabar apresentando efeitos benéficos. O

importante é que este espaço contenha todas as necessidades do gato: alimento, água, caixa higiênica, lugar para descanso e esconderijo e companhia (que também dependerá da personalidade do gato) (5).

Outra coisa que pode ajudar no espaço do gato mais velho é o uso de feromônio felino facial sintético (Feliway), pois reduz a ansiedade do animal e oferece substrato sensitivo a este. Como as funções sensoriais, motoras e cognitivas declinam, novos odores, sons e sensações táteis podem ajudar o animal a lidar melhor com o ambiente. Se a mobilidade está afetada, ajustes para garantir o acesso a caixa higiênicas, locais de descanso e locais mais altos devem ser feitos. Se a frequência urinária aumentar, o local, tamanho, formato e número de caixas higiênicas também devem ser adaptadas (4)(5)(8).

No geral, o enriquecimento deve focar em garantir interações sociais positivas, prover novas e variadas oportunidades para explorar, escalar, jogos de caça e oferecer várias formas de obtenção de alimento, como dentro de brinquedos que requerem que o gato tenha que rolar ou bater para conseguir o petisco. Ao dispersar petiscos saborosos ou *catnip* em diferentes locais, o gato fica estimulado a brincar de busca e caça. Ainda, aumentar o tempo de atividade durante o dia com interação, brinquedos, exercícios ao ar livre (se possível e adequado) pode ajudar o animal a dormir melhor a noite e manter o ciclo de sono-vigília (4)(8).



Figura 5: Gato interagindo em atividades de enriquecimento. Adaptado de Landsberg et al., 2010.

2.6.2. Manejo nutricional

Dietas enriquecidas com antioxidantes e outros compostos de suporte (por exemplo vitamina E, beta caroteno e ácidos graxos essenciais) parecem diminuir o dano oxidativo e, portanto, reduzir a produção de beta-amilóide e melhorar a função cognitiva. Além disso, ácido alfa-lipóico e L-carnitina melhoram a função mitocondrial enquanto os ácidos graxos ômega 3 promovem a saúde da membrana celular, e estes compostos são usados em humanos com demência. Infelizmente, o excesso de alguns compostos pode ser prejudicial. No geral, a combinação equilibrada de compostos é a que traz melhores resultados (5).

Para cães, já existem dietas comerciais formuladas especificamente para manejo da síndrome de disfunção cognitiva, como a Hill's b/d e a Purina maturidade 7+. Estudos

similares testando a eficácia de dietas enriquecidas especificamente para gatos com síndrome de disfunção cognitiva ainda não estão disponíveis, mas existe um estudo de 5 anos de duração que analisou uma dieta enriquecida (Neste purina Pro Plan age 7+; Nestes Purina) com antioxidantes (vitamina E e beta-caroteno), ácidos graxos essenciais (ômega 3 e 6) e raiz de chicória desidratada (que contém prebiótico inulina para modificar a microbiota intestinal). Os gatos que receberam essa dieta apresentaram maior expectativa de vida e mais saudavelmente comparada com o grupo controle (5)(17).

Um outro estudo avaliou uma dieta comercial que foi inicialmente designada para gatos com osteoartrite (a dieta Hills feline j/d suplementada com uma mistura de antioxidantes - vitamina C e E, e beta caroteno - ácidos graxos essenciais, condoprotetores - metionina, glicosaminoglicanos e sulfato de condroitina - L-carnitina e lisina) e a ofereceu a um grupo de 75 gatos com 12 anos de idade ou mais durante 2 meses. Esses gatos não apresentavam sinais de disfunção cognitiva nem de osteoartrite, mas a análise dos questionários que os tutores responderam mostrou que mais de 70% dos gatos melhoraram em pelo menos um dos sinais de função cognitiva e mais de 50% melhoraram sua mobilidade (5).

Apesar de não existir uma dieta específica para gato com SDC no mercado, uma gama de produtos contendo antioxidantes, óleo de peixe e outros suplementos já está disponível (8).

Uma possível suplementação é com fosfatidil serina, um fosfolípide de membrana. Um produto testado que mostrou melhora nos testes cognitivos realizados em cães foi o “Senilife” (composto de gingo biloba, vitamina B e E e resveratrol), depois de 60 dias de tratamento. Apesar de ter sido produzida para uso em gatos, estudos ainda não foram publicados sobre esse produto na espécie (4)(18).

Outro produto contendo fosfatidil serina é o “Activait”, que demonstrou melhora (em um estudo comparando os efeitos com um grupo placebo) significativa na desorientação, interação social e eliminação inapropriada em cães. Existe uma versão felina do “Activait” com ácido alfa-lipóico, mas ainda não existem estudos clínicos publicados com relação ao produto (4)(18).

Em outro estudo preliminar envolvendo 46 gatos, avaliou um suplemento com tocoferol, L-carnitina, vitamina C, beta-caroteno, ácido docosahexanoide, cistina e metionina mostrou aumento na atividade dos gatos quando comparados ao grupo controle. Ainda, há um suplemento disponível no mercado (Cholodin-Fel; MVP labs) que contém colina, fosfatidilcolina, metionina, inositol, vitamina E, zinco, selênio, taurina e outras vitaminas do complexo B mostrou que 9 dos 21 gatos recebendo o suplemento apresentaram melhora na confusão mental e apetite (8).

Suplementos/ intervenções dietéticas e fármacos com benefícios para síndrome de disfunção cognitiva em felinos	
Classe	Mecanismo de ação proposto
Suplementos / intervenções dietéticas	
Vitamina B	Antioxidante
Glutathiona	Antioxidante
Vitamina E	Antioxidante
Vitamina C	Antioxidante
Tocoferol	Antioxidante
Carotenóide	Antioxidante
Flavonóide	Antioxidante
Resveratrol	Antioxidante
Co-enzima Q	Antioxidante
Cisteína	Produção de glutathiona
Metionina	Produção de glutathiona
Same (S-adenosil-l-metionina)	Produção de glutathiona. Mantém a fluidez das membranas celulares. <i>Turnover</i> de transmissores monoaminas

Inositol	Sinalização para transdução
DHA (ácido docosahexanóico)	Ácido graxo/ estabilidade de membrana. Anti-inflamatório
Fosfatidilserina	Membrana fosfolípide. Sinalização para transdução
Fosfatidilcolina	Membrana fosfolípide. Precursor para acetilcolina
Ácido alfa lipóico *	Cofator mitocondrial
L-carnitina	Cofator mitocondrial
Ginkgo biloba	Inibidor de monoamina oxidase. Aumenta fluxo sanguíneo
Zinco	Mineral. Nutriente essencial
Selênio	Antioxidante
Taurina	Aminoácido
Colina	Precursor para acetilcolina
Triglicérides de cadeia média	Cetose. Melhora a função mitocondrial
Opções farmacológicas	
Selegilina	Melhora a transmissão de dopamina e catecolaminas. Diminui a produção de radicais livres e aumenta sua remoção.
Propentofilina	Aumenta fluxo sanguíneo. Inibição de agregação plaquetária e formação de trombo. Diminui a produção de radicais livres.

Tabela 5: Suplementos/ intervenções dietéticas e fármacos com benefícios para síndrome de disfunção cognitiva em felinos. * Potencialmente tóxico para gatos. Adaptado de Landsberg et al., 2010.

2.6.3. Terapia medicamentosa

Na síndrome da disfunção cognitiva em cães e gatos, assim como no Alzheimer humano, existe evidência de declínio colinérgico. Como no envelhecimento existe uma susceptibilidade maior a drogas anticolinérgicas, é prudente evitar drogas com efeitos anticolinérgicos. Ao contrário, drogas e produtos naturais que melhoram a transmissão

colinérgica devem apresentar benefícios potenciais na melhora dos sinais de DC, mas outros estudos são necessários para selecionar fármacos e doses adequadas (4).

A terapia medicamentosa inclui vários inibidores de colinesterase (com o intuito de deixar mais acetilcolina disponível na fenda sináptica), como a selegilina. A selegilina é um inibidor irreversível da monoamina oxidase B. Ela pode melhorar a ação da dopamina e outras catecolaminas no córtex e hipocampo, e tem se mostrado efetivo em melhorar os sinais de disfunção cognitiva em cães. Selegilina também tem efeito neuroprotetor possivelmente por reduzir a produção de radicais livres e/ou aumentar as enzimas que removem os radicais livres como as superóxidos dismutases e catalases. Para gatos ela é utilizada “extra bula”. A selegilina pode demorar 2 semanas ou mais antes de melhora clínica. Ela não deve ser utilizada com outros inibidores de monoamina oxidases, como amitraz, e deve ser evitada ou usado com precaução com fármacos que aumentam a transmissão de serotonina (como inibidores de recaptação de serotonina, depressivos anti-tricíclicos, buspirona, tramal e dextrometorfano) (4)(6).

A selegilina (recomendada na dose de 0,25-1 mg/kg/VO/SID) foi testada em um pequeno estudo e mostrou redução na desorientação, vocalização e comportamento estereotipado. Por isso, a Associação "*American Association of Feline Practitioners*" recomenda seu uso como fármaco para tratamento da SDC em gatos (5)(19).

A propentofilina é outra medicação de possível uso. Ela pode aumentar o fluxo sanguíneo para o coração, músculos, esqueleto e cérebro e ter efeito neuroprotetor devido a inibição de captação de adenosina e bloquear fosfodiesterase. Nos gatos, ainda não existe evidência de melhora clínica (4).

A S-adenosil metionina (Same) pode ajudar a manter a fluidez de membrana, a função de receptor e o *turn over* dos transmissores monoaminas, assim como aumentar a produção de antioxidantes glutatona endógenos. Em um estudo recente utilizando grupo controle placebo, houve uma importante melhora no nível de atividade e atenção no grupo que recebeu Same depois de 8 semanas. Foi observado também que os efeitos benéficos são mais evidentes quando a doença está em estágio inicial, do que em estágios mais avançados. Deve-se tomar cuidado na combinação com outras drogas, já que o Same pode aumentar os níveis centrais de serotonina (4)(20).

Doses de fármacos usados na terapia comportamental de animais seniors	
	Gato
Selegilina (SDC)	0,5-1,0 mg/kg/SID
Propentofilina (SDC)	¼ de cp de 50mg/SID
Oxazepam *	0,2-0,5 mg/kg/SID-BID
Clonazepam *	0,02-0,2mg/kg/SID-BID
Lorazepam *	0,025-0,05mg/kg/SID-BID
Difenidramina *	1-4mg/kg
Fluoxetina	0,5-1,5mg/kg/SID
Paroxetina	0,5-1,5 mg/kg
Sertralina	0,5-1,5mg/kg/SID
Buspirona	0,5-1mg/kg/BID
Trazodona	Não determinada
Fenobarbital	2,5mg/kg/BID
Memantina	Não determinada
Gabapentina	5-10mg/kg/BID

Tabela 6: Doses de fármacos usados na terapia comportamental de animais seniors. SID: a cada 24 horas; BID: a cada 12 horas; TID: a cada 8 horas. * Usar dose única antes do sono ou de evento estressante para controle de ansiedade. Modificado de Landsberg et al., 2012.

Para ajudar no ciclo sono-vigília pode-se usar a melatonina, que apresenta melhor efeito quando administrada 30 minutos antes da hora de dormir. Outros que podem produzir

certa sedação são a difenidramina, fenobarbital ou trazodona. Ou ainda, antidepressivos e ansiolíticos podem ser indicados para animais ansiosos e com andar durante a noite. Em humanos, a sertralina se mostrou eficiente melhorando algumas funções em pacientes com demência, e este e outras drogas inibidoras da recaptação de serotonina podem ser benéficas para a diminuição da ansiedade. No entanto, a paroxetina e a maioria dos antidepressivos tricíclicos tem efeito anticolinérgico e devem ser evitados. Os inibidores de recaptação de serotonina não devem ser usados em conjunto com a selegilina (4).

Para animais cuja função hepática está comprometida, o uso de clonazepam, lorazepam ou oxazepam é recomendada porque não apresentam metabólitos ativos e é portanto, mais seguro que outros benzodiazepínicos quando um efeito ansiolítico mais potente é desejado. A gabapentina pode ser adicionada tanto para controle de dor quanto para efeito calmante (4).

3. Conclusão

A síndrome da disfunção cognitiva (SDC) nos gatos senis é subdiagnosticada pois é caracterizada por uma série de alterações comportamentais que muitas vezes são tratadas como “normais para a idade” pelo tutor. Grande parte dessas alterações comportamentais são comuns a outras doenças sistêmicas, como a hipertensão arterial e o hipertireoidismo, entre outras. Como essas doenças são de alta prevalência em gatos senis, muitas vezes mesmo quando a alteração comportamental é notada, ela acaba sendo atribuída apenas a uma determinada doença e a investigação de uma possível disfunção cognitiva não acontece.

Assim, ainda é difícil determinar a real prevalência da Síndrome da disfunção cognitiva em gatos. Mas como a população de gatos está envelhecendo e os clínicos estão cada dia mais atentos a esta síndrome, muitos estudos estão sendo desenvolvidos a cerca do assunto. É tudo uma questão de tempo para que possamos reconhecer esta síndrome com maior facilidade e tratá-la adequadamente para que os nossos pacientes felinos possam desfrutar de uma senilidade com melhor qualidade de vida.

4. Referências bibliográficas

1. Bellows J, Center S, Daristotle L, Estrada AH, Flickinger EA, Horwitz DF, et al. Evaluating aging in cats: How to determine what is healthy and what is disease. *J Feline Med Surg* [Internet]. 2016;18(7):551–70. Available from: <http://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1098612X16649525>
2. Bellows J, Center S, Daristotle L, Estrada AH, Flickinger EA, Horwitz DF, et al. Aging in cats: Common physical and functional changes. *J Feline Med Surg* [Internet]. 2016;18(7):533–50. Available from: <http://jfm.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/1098612X16649523>
3. Hoyumpa Vogt A, Rodan I, Brown M, Brown S, Buffington CAT, LaRue Forman MJ, et al. AAFP-AAHA. Feline Life Stage Guidelines. *J Feline Med Surg*. 2010;
4. Landsberg GM, Nichol J, Araujo JA. Cognitive Dysfunction Syndrome. A Disease of Canine and Feline Brain Aging. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2012.
5. Gunn-Moore DA. Cognitive Dysfunction in Cats: Clinical Assessment and Management. *Top Companion Anim Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;26(1):17–24.
6. Gunn-Moore D, Moffat K, Christie LA, Head E. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *J Small Anim Pract*. 2007;48(10):546–53.
7. Landsberg KMG. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2003;39(5):512

(abstract).

8. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats. A syndrome we used to dismiss as “old age.” *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2010.
9. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;7(3):263–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
10. Gunn-Moore DA, McVee J, Bradshaw JM, Pearson GR, Head E, Gunn-Moore FJ. Ageing changes in cat brains demonstrated by ??-amyloid and AT8-immunoreactive phosphorylated tau deposits. *J Feline Med Surg*. 2006;
11. Vite CH, Head E. Aging in the canine and feline brain. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2014.
12. Levine MS, Adinolfi AM, Fisher RS, Hull CD, Buchwald NA, McAllister JP. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiol Aging*. 1986;7(4):277–86.
13. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Res*. 2005;1052(1):47–55.
14. Zhang C, Hua T, Zhu Z, Luo X. Age-related changes of structures in cerebellar cortex of cat. *J Biosci*. 2006;31(1):55–60.

15. Head E, Moffat K, Das P, Sarsoza F, Poon WW, Landsberg G, et al. β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging*. 2005;26(5):749–63.
16. Milgram NW, Head E, Zicker SC, Ikeda-Douglas C, Murphey H, Muggenberg BA, et al. Long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment reduces age-dependent impairment in discrimination and reversal learning in beagle dogs. *Exp Gerontol*. 2004;39(5):753–65.
17. Cupp C, Philippe C, Kerr W, Patil A, Camargo G. Effect of Nutritional Interventions on Longevity of Senior Cats. *Intl J Appl Res Vet Med*. 2006;4(3):34–50.
18. Heath SE, Barabas S, Craze PG. Nutritional supplementation in cases of canine cognitive dysfunction-A clinical trial. *Appl Anim Behav Sci*. 2007;105(4):284–96.
19. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2006;42:407–13.
20. Reme CA, Dramard V, Kern L et al. Effect of S-adenosylmethionine tablets on the reduction of age-related mental decline in dogs: a double-blind placebo-controlled trial. *Vet Ther*. 2008;9:69–82.