

Possibilidades Terapêuticas na Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina: Abordagens Farmacológicas e Complementares

Giovanna Martins Neves Macêdo¹, Fernando Francisco Borges Resende²

Resumo: A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que acomete cães idosos e compartilha diversas semelhanças com a Doença de Alzheimer em humanos. Com o aumento da longevidade dos animais de companhia, essa condição tem se tornado mais prevalente, exigindo abordagens terapêuticas eficazes para retardar sua progressão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho tem como objetivo revisar os principais aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos da SDCC, com ênfase nas intervenções psicofarmacológicas. Foram discutidos os mecanismos de ação, benefícios e limitações de fármacos como selegilina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos, antagonistas dos receptores NMDA, canabinoides, inibidores da butirilcolinesterase e agentes neuroprotetores. Adicionalmente, abordagens complementares como nutrição funcional e enriquecimento ambiental foram analisadas no contexto de um tratamento multimodal e individualizado. Conclui-se que a integração entre farmacoterapia e estratégias adjuvantes representa o caminho mais promissor para o manejo da SDCC em cães geriátricos.

Palavras-chave: Disfunção Cognitiva Canina; Psicofarmacologia; Neuroproteção; Terapia Multimodal; Cães Idosos.

Abstract: Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CCDS) is a progressive neurodegenerative disease affecting elderly dogs and shares several similarities with Alzheimer's disease in humans. With the increasing longevity of companion animals, this condition has become more prevalent, requiring effective therapeutic approaches to slow its progression and improve patients' quality of life. This study aims to review the main pathophysiological, clinical, and therapeutic aspects of CCDS, with emphasis on psychopharmacological interventions. The mechanisms of action, benefits, and limitations of drugs such as selegiline, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), benzodiazepines, NMDA receptor antagonists, cannabinoids, butyrylcholinesterase inhibitors, and neuroprotective agents are discussed. Additionally, complementary approaches such as functional nutrition and environmental enrichment are analyzed in the context of a multimodal and individualized treatment. It is concluded that the integration of pharmacotherapy and supportive strategies represents the most promising approach for managing CCDS in geriatric dogs.

Keywords: Canine Cognitive Dysfunction; Psychopharmacology; Neuroprotection; Multimodal Therapy; Senior Dogs.

¹ Graduanda do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: giovannamartins383@gmail.com

² Docente do Curso de Medicina Veterinária, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: fernando.resende@uniceplac.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva que acomete cães idosos, sendo considerada um modelo translacional espontâneo da Doença de Alzheimer (DA) em humanos. Ambas compartilham alterações neuropatológicas semelhantes, como atrofia cerebral, acúmulo de beta-amiloide ($A\beta$), disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e comprometimento da neurotransmissão colinérgica (ZAKOŠEK PIPAN et al., 2021; HEAD et al., 2009).

Com o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia, a SDCC tem se tornado uma condição cada vez mais frequente nos atendimentos clínicos, afetando de forma significativa o comportamento, a cognição e a qualidade de vida dos cães idosos. Os sinais clínicos mais comuns incluem desorientação, alterações no ciclo sono-vigília, diminuição na interação social, perda da memória e da capacidade de aprendizado, além de mudanças nos hábitos de eliminação (LANDSBERG et al., 2012).

Do ponto de vista fisiopatológico, a SDCC envolve processos complexos, como a deposição de placas senis compostas por $A\beta$, redução da atividade da acetilcolina e aumento progressivo da butirilcolinesterase (BChE), contribuindo para a disfunção sináptica e a morte neuronal (KOŠAK et al., 2016). Além disso, estudos por imagem revelam atrofia do hipocampo e redução da adesão intertalâmica, indicativos de perda de volume cerebral em cães com disfunção cognitiva, alterações também observadas em pacientes humanos com demência (HASEGAWA et al., 2005; GONZÁLEZ-MARTÍNEZ et al., 2022).

Embora a SDCC ainda não possua cura, intervenções terapêuticas precoces podem retardar sua progressão. Dentre essas estratégias estão os tratamentos farmacológicos, como os inibidores da monoamina oxidase B (ex: selegilina), inibidores da butirilcolinesterase, antagonistas de receptores NMDA, além de suplementos neuroprotetores como a S-adenosilmetionina (SAME) e a crisdesalazina (RÈME et al., 2008; GNT Pharma, 2021). Abordagens nutricionais também desempenham um papel relevante, com destaque para dietas enriquecidas com antioxidantes, triglicerídeos de cadeia média (MCTs) e fosfatidilserina, que auxiliam na preservação da função cognitiva e na modulação da neuroinflamação (HILL et al., 2007; DEWEY & THOMAS, 2016).

Além disso, o diagnóstico da SDCC depende não apenas da exclusão de outras doenças neurológicas, mas também da avaliação comportamental sistematizada, com o uso de instrumentos validados como a escala CADES e o questionário CCDD, capazes de identificar desde casos leves

até quadros graves da doença (MADARI et al., 2015).

Diante da complexidade clínica e fisiopatológica da SDCC, bem como da diversidade de estratégias terapêuticas em estudo, este trabalho tem como objetivo revisar os principais aspectos clínicos, patológicos e terapêuticos da Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina, com ênfase nas abordagens farmacológicas emergentes, seus mecanismos de ação, benefícios potenciais e limitações, além da discussão de intervenções complementares, como nutrição funcional e estímulo cognitivo, que podem contribuir para a manutenção da qualidade de vida dos cães idosos acometidos por esta condição.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiopatologia

A distribuição das placas de beta-amiloide (β -A) começa pelo córtex pré-frontal e vai até o cerebelo, passando também pelo hipocampo que é responsável pelas memórias de curto prazo. O acúmulo dessa proteína gera uma reação inflamatória que interfere na função nervosa local, podendo causar danos na microcirculação do SNC e diminuindo a oxigenação, ocasionando em um ciclo de degeneração. (TRAVANCINHA, 2014).

Esse processo pode ser dividido em duas fases, na primeira são feitos microdomínios na membrana plasmática dos neurônios no córtex, iniciando nas camadas mais profundas. Nesse período é possível observar alterações na memória, eliminação inapropriada e na aprendizagem. A presenilina também está presente e atua na produção de β -A a partir da PPA (proteína precursora amiloide) na sua versão toxica. Na segunda fase, esses depósitos passam a afetar além do cerebelo, o córtex parietal e o entorrinal, causando confusão e desorientação e repostas alteradas aos estímulos (PAN et al., 2021)

Assim como no ser humano o cérebro de cães com a síndrome possui além das placas de beta-amiloide a proteína TAU, porém a apresentação nas espécies é diferente. No ser humano é possível observar entrançados neurofibrilares, compostos por estruturas proteicas filamentosas com disposição helicoidal, tendo como elemento principal a proteína TAU fosforilada de maneira anormal. Já nos cães as placas de β -A estão dispostas de maneira difusa e tem uma dimensão menor, a proteína TAU é encontrada nas placas, mas não forma os mesmos entrançados que no ser humano. Acredita-se que ausência desses agregados proteicas nos cães está ligada a expectativa de vida ser

menor. Quanto maior for a placa mais grave será a disfunção neurológica. (TRAVANCINHA et al.,2014).

Em condições fisiológicas normais a proteína beta-amiloide é produzida e eliminada de maneira natural, alguns mecanismos como as vias enzimáticas auxiliam na sua eliminação, transportando-a através das paredes dos vasos sanguíneos para a corrente sanguínea. O acúmulo de β -A nos animais com a SDCC está ligado ao declínio cognitivo. A sequência de aminoácidos da β -A é praticamente idêntica entre os seres humanos e os cães, isso fortalece a ideia de que ela tem um papel semelhante na progressão do Alzheimer e da SDCC. (GOMES et al.,2025)

2.2 Sinais clínicos

Dentro da categoria DISHA/DISHAAL que é responsável por classificar os sinais clínicos temos alguns exemplos, como a desorientação: perambular pela casa sem rumo, latir para as paredes e teto, olhar fixamente para as tigelas de alimentação e ficar preso em cantos da casa ou entre móveis. Interações sociais: não reconhecer os membros da família, interagir menos com animais e humanos e altos níveis de irritabilidade. Ciclo do sono: dormir mais tempo, trocar o dia pela noite e vagar pela casa durante a noite. Higiene e eliminação: urinar ou defecar em lugares inadequados e sofrer incontinência. Atividades: intolerância ao exercício, apático e desinteressado e menor atividade diária. Normalmente os sinais que os tutores mais notam são o do ciclo do sono e da falta de higiene, e problemas na eliminação. Os sintomas podem ser confundidos com os de outras patologias relacionadas a idade, por isso é necessário diferenciar (PEREIRA et al.,2016).

Os sinais clínicos da síndrome são relatados pelos tutores durante a anamnese e com a ajuda de questionários é possível avaliar a função cognitiva dos cães. Temos como exemplo o CCDR (Escala de Avaliação da Disfunção Cognitiva Canina), trata-se de 13 perguntas que abordam o comportamento atual do paciente, possibilitando a diferenciação de animais com ou sem comprometimento cognitivo. A classificação possui 3 categorias: sem sinais da SDCC, com sinais e com risco de desenvolver. Já a CADES (Escala de demência canina), possui 17 itens separados em quatro temas ligados as alterações no comportamento, são eles: orientação sobre o espaço, interações sociais, ciclo de sono e vigília e eliminação inadequada. A classificação também é dividida em 3 categorias: disfunção cognitiva, comprometimento leve e moderado. Ambos auxiliam a classificar as mudanças de comportamento. (GOMES et al.,2025)

2.3 Abordagem terapêutica farmacológica

2.3.1 Selegilina e Inibidores da MAO-B

O Tratamento precoce da SDCC é essencial para manter a qualidade de vida do paciente e retardar a progressão dos sintomas. O medicamento de escolha é a selegilina, o único aprovado pelo FDA para o tratamento da disfunção cognitiva canina, com eficácia de até 70%. FDA (Food and Drug Administration) é a agência reguladora do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, responsável por proteger a saúde pública. Ela supervisiona a segurança, eficácia e regulamentação de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos, vacinas, cosméticos e produtos de saúde animal nos EUA. No contexto da medicina veterinária, o Centro de Medicina Veterinária (CVM) da FDA garante que os medicamentos veterinários, rações e alimentos para animais de estimação sejam seguros e rotulados corretamente.

No Brasil, a comercialização deste medicamento foi descontinuada definitivamente em 2022, em razão de entraves na aquisição do princípio ativo e da impossibilidade do fornecedor em continuar sua produção, conforme informado pelo fabricante à ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-demedicamentos>).

A selegilina, também conhecida como L-deprenil, é um inibidor seletivo e irreversível da monoamina oxidase tipo B (MAO-B). Inicialmente desenvolvida para o tratamento da Doença de Parkinson em humanos, essa substância tem sido amplamente utilizada na medicina veterinária como um dos principais fármacos aprovados para o manejo da Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) (RUEHL et al., 1996).

O mecanismo de ação baseia-se na inibição da MAO-B, enzima envolvida na degradação de neurotransmissores como a dopamina. A inibição dessa enzima resulta no aumento da disponibilidade de dopamina no sistema nervoso central, compensando parte do declínio da neurotransmissão dopaminérgica observado com o envelhecimento (MILGRAM et al., 1994). Além disso, a selegilina possui ações antioxidantes e neuroprotetoras, favorecendo a expressão de fatores tróficos neuronais e a redução do estresse oxidativo, elementos implicados na fisiopatologia da SDCC (LANDSBERG, 2005).

Estudos demonstram que, após administração oral, a selegilina é rapidamente absorvida, atingindo concentrações plasmáticas máximas em cerca de 20 minutos, embora apresente biodisponibilidade limitada por metabolismo de primeira passagem hepática. Ainda assim, a inibição da MAO-B é prolongada, visto que se trata de um processo irreversível, o que permite

efeitos terapêuticos mantidos mesmo com curta meia-vida plasmática (ADAMS et al., 2000).

Em um estudo aberto com 641 cães idosos, observou-se que 77,2% dos animais tratados com selegilina (0,5 a 1 mg/kg/dia) apresentaram melhoras comportamentais significativas após 60 dias de tratamento. Os sinais mais responsivos incluíram desorientação, distúrbios no ciclo sono-vigília, perda de aprendizado e diminuição na interação com tutores (CAMPBELL; TRETTIEN; KOZAN, 2001). Estudos controlados também demonstraram que cães tratados com selegilina apresentaram melhor desempenho em testes cognitivos, aumento na atividade e melhora na memória em comparação com grupos placebo (STUDZINSKI; ARAUJO; MILGRAM, 2005).

A selegilina é bem tolerada na maioria dos cães. Os efeitos adversos são raros, podendo incluir vômito, agitação, tremores, diarreia e, eventualmente, letargia. No entanto, devido à sua interação com sistemas monoaminérgicos, deve ser evitada a administração concomitante com outros inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina, sob risco de desencadear síndrome serotoninérgica (LANDSBERG, 2005).

A selegilina representa uma estratégia terapêutica consolidada e bem fundamentada para o tratamento da SDCC, sendo até hoje o único fármaco aprovado especificamente para essa finalidade em diversos países. Sua ação multifatorial — envolvendo modulação dopaminérgica, neuroproteção e ação antioxidante — contribui de forma significativa para a melhora da cognição, do comportamento e da qualidade de vida dos cães idosos. No entanto, seu uso deve ser sempre avaliado individualmente, considerando-se possíveis comorbidades e interações medicamentosas.

2.3.2 ISRS e Ansiolíticos

Algumas abordagens promissoras incluem inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), medicamentos como fluoxetina, paroxetina, sertralina e trazodona que são utilizados para tratar ansiedade generalizada e ansiedade por separação em cães com SDCC. Esses fármacos, no geral, apresentam poucos efeitos colaterais, mas não devem ser administrados concomitantemente com outros inibidores da MAO-B, sendo necessário um intervalo de 14 dias entre os tratamentos (ALENCAR; ALVES; CHAVES, 2022).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) têm sido amplamente utilizados em humanos no manejo de distúrbios afetivos e cognitivos, incluindo a depressão e a demência, com efeitos secundários benéficos na cognição.

O mecanismo proposto envolve a capacidade dos ISRS de promover neurogênese e

plasticidade sináptica, especialmente no hipocampo, região crítica para memória e aprendizado. Estudos com roedores reforçam essa hipótese, mostrando que o uso contínuo desses fármacos estimula a diferenciação neuronal e aumenta o volume hipocampal, sugerindo efeitos estruturais sustentáveis no sistema nervoso central (PEHRSON et al., 2015).

Embora estudos específicos sobre o uso de ISRS em cães com SDCC ainda sejam limitados, sua extrapolação se justifica pelo compartilhamento de mecanismos neurodegenerativos entre essa síndrome e a doença de Alzheimer.

No campo dos ansiolíticos, os benzodiazepínicos são usados para aliviar estados de ansiedade, fobia e distúrbios do sono em cães geriátricos com SDCC. Entretanto, seu uso requer cautela, visto que podem induzir sedação excessiva e afetar negativamente a memória de curto prazo em tratamentos prolongados (BECKER et al., 2008). Além disso, podem não ser recomendados para cães com disfunções hepáticas ou respiratórias, sendo preferíveis como terapia de suporte a curto prazo.

De forma complementar, os ISRS apresentam um perfil mais seguro para uso prolongado, especialmente em pacientes com SDCC que não apresentam comorbidades graves. Em cães, relatos clínicos indicam que a fluoxetina pode ajudar a melhorar sintomas como ansiedade de separação, vocalização excessiva noturna e comportamentos repetitivos, frequentemente observados nos estágios iniciais da SDCC. Estudos com humanos demonstraram que a fluoxetina pode também melhorar funções cognitivas como atenção e memória, mesmo na ausência de sintomas depressivos, o que reforça sua possível aplicação na abordagem multifatorial da SDCC (PEHRSON et al., 2015; XIE et al., 2019).

2.3.2.1 Fluoxetina

Como dito anteriormente, a fluoxetina é um ISRS que aumenta os níveis sinápticos de serotonina, resultando em efeitos ansiolíticos e antidepressivos. É aprovada para uso em cães, especialmente no tratamento da ansiedade de separação (MERCK VETERINARY MANUAL, 2024).

Com potencial ação neuroprotetora, vem sendo investigada também em pacientes com doença de Alzheimer e demência vascular (XIE et al., 2019). Evidências sugerem que pode melhorar significativamente a função cognitiva em humanos, conforme indicado por estudos clínicos randomizados que relataram melhora nos escores do Mini-Mental State Examination

(MMSE) após 8 a 12 semanas de tratamento (XIE et al., 2019). Da mesma forma, a fluoxetina tem sido utilizada na clínica veterinária com o objetivo de mitigar alterações comportamentais associadas ao declínio cognitivo, como desorientação, distúrbios do sono e ansiedade. A fluoxetina atua inibindo a recaptação de serotonina, promovendo aumento da disponibilidade desse neurotransmissor na fenda sináptica, o que melhora a comunicação neuronal e regula o humor e a cognição.

Após administração oral, é bem absorvida e metabolizada no fígado, gerando o metabólito ativo norfluoxetina. A meia-vida da fluoxetina em cães é de aproximadamente 6 horas, enquanto a norfluoxetina apresenta meia-vida de até 50 horas, permitindo administração uma vez ao dia (MERCK VETERINARY MANUAL, 2024).

A dose recomendada para cães é de 1 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas (MERCK VETERINARY MANUAL, 2024).

Dessa forma, fluoxetina, emerge como uma ferramenta terapêutica relevante para cães idosos com comprometimento cognitivo, não apenas pelo seu efeito antidepressivo, mas também por suas propriedades neuroprotetoras e pelo potencial de restaurar parcialmente funções cognitivas comprometidas.

2.3.2.2 Paroxetina

A paroxetina é um ISRS que inibe a recaptação de serotonina, promovendo efeitos ansiolíticos e antidepressivos. É utilizada em cães para tratar ansiedade, agressividade e comportamentos compulsivos (VCA ANIMAL HOSPITALS, 2024).

A absorção oral é boa, com metabolismo hepático significativo. A meia-vida de eliminação em cães é curta, cerca de 4 a 6 horas, podendo exigir administração mais frequente (VCA ANIMAL HOSPITALS, 2024).

A dose recomendada é de 1 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas (VCA ANIMAL HOSPITALS, 2024).

2.3.2.3 Sertralina

A sertralina também é um ISRS, usada em cães com distúrbios de ansiedade, medos generalizados e comportamentos repetitivos (VETERINARY PARTNER VIN, 2024).

É absorvida lentamente após administração oral, com pico plasmático entre 4 a 10 horas e

meia-vida média de 24 horas, permitindo dose única diária (VETERINARY PARTNER VIN, 2024).

A dose usual é de 1 a 3 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, podendo ser ajustada conforme a resposta individual do animal (VETERINARY PARTNER VIN, 2024).

2.3.2.4 Trazodona

A trazodona é um antidepressivo atípico, antagonista dos receptores 5-HT_{2A} e inibidor da recaptação de serotonina. É utilizada por seu efeito sedativo e ansiolítico, frequentemente como adjuvante (SUEDA; CHO, 2023)

É rapidamente absorvida, com a concentração máxima sendo atingida entre trinta minutos à duas horas após a administração e meia-vida de cerca de 7 horas, devendo ser administrada de 8 em 8 horas (SUEDA; CHO, 2023).

A dose recomendada varia de 3 a 7 mg/kg, por via oral, a cada 8 a 24 horas, dependendo da indicação e da combinação com outros fármacos (SUEDA; CHO, 2023).

2.3.2.5 Alprazolam

O alprazolam é um benzodiazepínico que potencializa a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório no sistema nervoso central, resultando em efeitos ansiolíticos, sedativos e relaxantes musculares. É utilizado para tratar ansiedade, fobias e comportamentos relacionados ao pânico em cães.

Após administração oral, o alprazolam é bem absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente uma e duas horas. A meia-vida de eliminação em cães é de cerca de três horas, permitindo administrações múltiplas ao dia, conforme necessário.

A dose usual para cães é de 0,025 a 0,1 mg/kg, por via oral, a cada 6 a 12 horas, conforme a necessidade e a resposta clínica do animal, não excedendo 4mg/animal/dia (VIANA, 2024).

2.3.2.6 Diazepam

O diazepam atua como um agonista dos receptores GABA-A, promovendo efeitos ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. É utilizado no tratamento de ansiedade, convulsões e como sedativo pré-anestésico em cães.

Após administração intravenosa, o diazepam apresenta uma meia-vida de eliminação de

aproximadamente três horas em cães. O metabólito ativo, desmetildiazepam, possui uma meia-vida semelhante, contribuindo para a duração dos efeitos clínicos.

A dose recomendada é de 0,5 a 2 mg/kg, por via intravenosa, intranasal ou intrarretal, podendo ser repetida conforme necessário (VIANA, 2024). Para ansiedade, doses orais de 0,5 a 2 mg/kg podem ser administradas.

2.3.2.7 Clonazepam

O clonazepam é um benzodiazepínico que potencializa a ação do GABA, resultando em efeitos ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. É utilizado como terapia adjuvante no controle de convulsões e no tratamento de distúrbios comportamentais em cães.

Após administração intravenosa de 0,2 mg/kg, o clonazepam apresenta uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 1,4 horas em cães. A biodisponibilidade oral é variável, entre 20% e 60%, indicando absorção inconsistente.

A dose típica para cães é de 0,25-1 mg/kg, por via oral, a cada 8 horas, ajustada conforme a resposta clínica e a tolerância do animal (VIANA, 2024).

2.3.2.8 Lorazepam

O lorazepam é um benzodiazepínico que atua como agonista dos receptores GABA-A, promovendo efeitos ansiolíticos, sedativos e anticonvulsivantes. É utilizado no tratamento de distúrbios de ansiedade, fobias e como adjuvante no manejo de convulsões em cães.

Após administração oral, o lorazepam é rapidamente absorvido, com início de ação em cerca de 30 a 60 minutos. A meia-vida de eliminação em cães é de aproximadamente 3 horas, permitindo administrações múltiplas ao dia, conforme necessário.

A dose recomendada é de 0,25 a 2 mg/kg, por via oral, a cada 8 a 12 horas, ajustada conforme a resposta do animal e a orientação veterinária (VIANA, 2024).

2.3.3 Crisdesalazina e terapias neuroprotetoras multi-alvo

A Crisdesalazina (GedaCure®) é um medicamento que foi aprovado na Coreia do Sul para uso em cães e é uma droga de neuroproteção multialvo desenvolvida para tratar a SDCC. Em estudos clínicos, cães tratados com crisdesalazina mostraram alívio significativo dos sintomas, incluindo reconhecimento dos tutores, melhora no ciclo sono-vigília e aumento da atividade (GNT

PHARMA, 2021).

Infelizmente, a literatura científica sobre este fármaco é extremamente escassa, bem como informações sobre eficácia e segurança.

2.3.4 BChE e NMDA antagonistas

Os inibidores da butirilcolinesterase (BChEi) têm ganhado destaque como uma alternativa terapêutica promissora (ZAKOŠEK PIPAN et al., 2021), visto que é notado um declínio progressivo da função colinérgica, acompanhada pelo aumento da atividade da butirilcolinesterase (BChE) no cérebro, especialmente em estágios mais avançados da doença. Esse aumento da BChE contribui para a degradação da acetilcolina (ACh), um neurotransmissor essencial para a cognição, memória e aprendizado. Estudos recentes demonstram que a inibição seletiva da BChE pode compensar a redução da acetilcolinesterase (AChE) e restaurar a atividade colinérgica, melhorando o desempenho cognitivo e retardando a progressão da SDCC. Além disso, novos inibidores seletivos da BChE têm sido desenvolvidos com características otimizadas, como alta especificidade, boa permeabilidade na barreira hematoencefálica e baixo potencial de efeitos adversos, o que os torna candidatos promissores para a terapia da SDCC e possivelmente para doenças neurodegenerativas em humanos. Dessa forma, a busca por BChEi eficazes e seguros pode representar um avanço significativo na abordagem terapêutica da SDCC, proporcionando uma melhor qualidade de vida para cães idosos afetados por essa condição debilitante (ZAKOŠEK PIPAN et al., 2021; KOŠAK et al., 2016).

Os antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), como a memantina, têm sido investigados como uma alternativa terapêutica devido ao seu potencial neuroprotetor. A memantina age bloqueando os receptores NMDA no cérebro, reduzindo a atividade excessiva do glutamato, um neurotransmissor excitatório envolvido na plasticidade sináptica e no aprendizado. No entanto, a hiperativação do sistema glutamatérgico pode levar à neurotoxicidade, contribuindo para a degeneração neuronal observada na SDCC e na doença de Alzheimer em humanos. Dessa forma, a inibição moderada dos receptores NMDA pela memantina previne a excitotoxicidade, protegendo os neurônios contra danos progressivos e ajudando a preservar a função cognitiva. Estudos sugerem que cães tratados com memantina podem apresentar melhora nos déficits cognitivos e comportamentais, tornando esse fármaco uma abordagem promissora no manejo da SDCC, especialmente em estágios mais avançados da doença, quando há um agravamento da disfunção

glutamatérgica (MARTINEZ-CORIA et al., 2010).

2.3.5 Vasoativos e inibidores de PDE-5

Ainda, o uso de propentofilina, nicergolina e pentoxifilina baseia-se na sua capacidade de melhorar a perfusão cerebral, exercer efeitos neuroprotetores e atuar como agentes antitrombóticos, retardando a progressão da doença neurodegenerativa. A propentofilina promove vasodilatação, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral, reduzindo o estresse oxidativo e estimulando a neurotransmissão, o que contribui para a plasticidade neuronal e a melhora cognitiva. A nicergolina, por sua vez, atua como bloqueador alfa-adrenérgico, otimizando a oxigenação do cérebro, estimulando a função colinérgica e reduzindo a agregação plaquetária, o que pode minimizar o impacto da neurodegeneração. Já a pentoxifilina melhora a fluidez sanguínea ao reduzir a viscosidade do sangue, além de exercer ação antitrombótica e anti-inflamatória, prevenindo a formação de microtrombos e reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esses fármacos, quando utilizados de forma complementar, auxiliam na manutenção da função cognitiva em cães idosos, especialmente aqueles que apresentam déficit de perfusão cerebral, contribuindo para uma melhor qualidade de vida. (OLIVEIRA et al., 2016).

Já o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5), como a sildenafil e a tadalafila, baseia-se na sua capacidade de aumentar a perfusão cerebral, promover neuroproteção e modular neurotransmissores por meio da potencialização da sinalização do óxido nítrico (NO)-GMPc. Esses fármacos inibem a degradação do GMPc, um mensageiro intracelular que promove relaxamento da musculatura vascular, resultando em vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Esse efeito melhora o aporte de oxigênio e glicose aos neurônios, contribuindo para a preservação da função cognitiva. Além disso, os inibidores da PDE-5 apresentam ações anti-inflamatórias e antioxidantes, reduzindo a produção de radicais livres e modulando mediadores inflamatórios que desempenham um papel na neurodegeneração. Estudos indicam que esses fármacos podem também estimular a plasticidade sináptica e modular neurotransmissores, como dopamina e serotonina, melhorando processos cognitivos como aprendizado e memória. Dessa forma, os inibidores da PDE-5 surgem como uma alternativa terapêutica promissora para a SDCC, contribuindo para a redução do declínio cognitivo e melhora da qualidade de vida dos cães idosos, especialmente aqueles com comprometimento vascular associado ao quadro neurodegenerativo (EL-BAKLY et al., 2019).

2.3.5 Canabinoides

Os canabinoides, especialmente o canabidiol (CBD), têm despertado interesse na medicina veterinária como potenciais agentes terapêuticos para diversas condições, incluindo a Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC).

Em um artigo da American Holistic Veterinary Medical Association (AHVMA) é destacado o uso CBD como parte de uma abordagem integrativa no tratamento da SDCC. O CBD é apontado como um agente terapêutico promissor devido à sua ação ansiolítica, anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora, que pode ajudar a mitigar os efeitos do envelhecimento cerebral. Segundo os autores, a suplementação com CBD pode reduzir a agitação noturna, ansiedade, vocalizações excessivas e desorientação, sintomas frequentemente relatados por tutores de cães idosos com declínio cognitivo. Além disso, é enfatizado que o CBD deve ser utilizado de forma criteriosa, levando em consideração possíveis interações medicamentosas e a necessidade de ajustes individualizados de dose, especialmente em pacientes com comorbidades hepáticas. O trabalho reforça que o CBD, quando associado a outras intervenções como dieta enriquecida, enriquecimento ambiental e acupuntura, pode contribuir significativamente para o manejo da doença e a melhora da qualidade de vida dos cães afetados (BROWN, 2021).

O CBD é um fitocanabinoide não psicoativo que interage com múltiplos receptores no sistema nervoso, incluindo os receptores CB1 e CB2 do sistema endocanabinoide, além de receptores como GPR55, TRPV e PPAR. Essa interação resulta em efeitos neuroprotetores, ansiolíticos, anti-inflamatórios e antioxidantes, que podem ser benéficos no manejo de distúrbios cognitivos (GAMBLE et al., 2018; MCGRATH et al., 2019).

Estudos farmacocinéticos em cães demonstram que o CBD administrado por via oral é absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 1,5 a 2 horas. A biodisponibilidade pode variar conforme a formulação utilizada. A meia-vida de eliminação do CBD em cães é de cerca de 4 a 9 horas, sugerindo a necessidade de administrações múltiplas ao longo do dia para manter níveis terapêuticos adequados (BARTNER et al., 2018; DEABOLD et al., 2019).

Embora a pesquisa sobre o uso de CBD especificamente para SDCC seja limitada, estudos em modelos animais e relatos clínicos sugerem que o CBD pode melhorar a função cognitiva e reduzir comportamentos ansiosos em cães idosos. Acredita-se que os efeitos neuroprotetores e anti-

inflamatórios do CBD contribuam para a melhora dos sintomas associados à SDCC (MCGRATH et al., 2019).

O CBD é geralmente bem tolerado em cães, com efeitos adversos leves e transitórios, incluindo sedação, diarreia e alterações nos níveis de enzimas hepáticas. É fundamental monitorar os cães durante o tratamento com CBD e ajustar a dosagem conforme necessário. Além disso, deve-se ter cautela ao administrar CBD concomitantemente com outros medicamentos metabolizados pelo fígado, devido ao potencial de interações medicamentosas (GAMBLE et al., 2018; DEABOLD et al., 2019).

As formulações de canabinoides do tipo *full spectrum* contêm não apenas o canabidiol (CBD), mas também tetrahydrocannabinol (THC), fitocanabinoides menores, terpenos e flavonoides, que atuam em sinergia por meio do chamado efeito entourage. Esse efeito potencializa os benefícios terapêuticos ao estimular múltiplas vias farmacológicas, o que pode resultar em maior eficácia clínica com menores doses isoladas de CBD (GAMBLE et al., 2020). Em cães, estudos demonstraram que o óleo de *cannabis full spectrum* é bem tolerado, com baixa incidência de efeitos adversos mesmo em esquemas de escalonamento de dose (KULPA et al., 2023). Além disso, há indícios de que essa formulação pode melhorar sintomas relacionados à dor, ansiedade, qualidade do sono e alterações comportamentais associadas ao envelhecimento, sendo especialmente relevante no manejo de pacientes com SDCC (CITAL; KRAMER; HUGHSTON; GAYNOR, 2021).

Em um estudo conduzido com cães mantidos em ambiente domiciliar, observou-se que o uso contínuo deste tipo de óleo contribuiu para maior mobilidade, redução de desconforto e melhora do bem-estar geral, parâmetros que podem estar intimamente ligados à qualidade de vida em cães com comprometimento cognitivo (CITAL; KRAMER; HUGHSTON; GAYNOR, 2021).

Ainda que as evidências sejam promissoras, o uso clínico dessas formulações exige monitoramento veterinário rigoroso, especialmente no que se refere à interação com outros fármacos e à titulação individualizada da dose.

Estudos recentes vêm demonstrando que formulações do tipo *full spectrum*, que combinam múltiplos fitocanabinoides como Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol (CBD), apresentam potencial terapêutico promissor no manejo de distúrbios neurodegenerativos, incluindo a síndrome da disfunção cognitiva canina. Em modelo murino de Alzheimer, a administração de Δ^9 -THC e CBD em doses não psicoativas foi capaz de reduzir os níveis extracelulares de glutamato

no hipocampo, sugerindo um papel relevante na modulação da excitabilidade neuronal e no controle da excitotoxicidade – fator crítico no comprometimento cognitivo (SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ et al., 2024).

Além disso, evidências acumuladas demonstram que a ativação dos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1R) e do tipo 2 (CB2R), assim como a interação com alvos como TRPV1 e GPR55, pode resultar em efeitos neuroprotetores por meio de vias antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras da plasticidade sináptica (TYRAKIS; AGRIDI; KOURTI, 2024). Isso inclui o estímulo à expressão de proteínas sinápticas, o aumento da viabilidade neuronal, a redução da fosforilação da proteína TAU e a atenuação da resposta neuroinflamatória por meio da inibição de vias como NF- κ B e NLRP3 (TYRAKIS; AGRIDI; KOURTI, 2024).

Embora a maior parte das evidências derive de modelos murinos ou estudos *in vitro*, esses achados apoiam o uso racional e investigativo de formulações canabinoides completas no contexto da SDCC, ressaltando a importância de estudos clínicos controlados em cães geriátricos para validar sua eficácia e segurança nesse cenário.

O uso de canabinoides apresenta potencial promissor no manejo da SDCC em cães. No entanto, são necessárias mais pesquisas para estabelecer protocolos de dosagem eficazes e seguros, bem como para compreender plenamente os benefícios terapêuticos e possíveis riscos associados ao seu uso. A decisão de utilizar CBD deve ser baseada em uma avaliação veterinária cuidadosa, considerando as necessidades individuais de cada paciente.

2.3.6 Palmitoiletanolamida (PEA)

A palmitoiletanolamida (PEA) é um lipídio endógeno pertencente à família das N-aciletanolaminas (NAEs), reconhecida por suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e neuroprotetoras. Embora não seja classificada como um canabinoide clássico, a PEA apresenta uma relação funcional significativa com o sistema endocanabinoide (SEC), atuando de maneira indireta na modulação desse sistema (SKAPER et al., 2014).

A PEA exerce seus efeitos terapêuticos principalmente através da ativação do receptor nuclear PPAR- α (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa), o que resulta na modulação de processos inflamatórios e neuroprotetores (Skaper et al., 2014). Além disso, a PEA influencia a atividade de receptores como GPR55 e canais iônicos TRPV1, que também são alvos do canabidiol (CBD), sugerindo uma interconexão nas vias de sinalização (GABRIELSSON et al.,

2016).

Embora o composto não se ligue diretamente aos receptores canabinoides CB1 e CB2, ela potencializa os efeitos dos endocanabinoides como a anandamida (AEA) por meio do chamado "efeito entourage". Esse mecanismo envolve a inibição da degradação da anandamida, aumentando sua disponibilidade e prolongando sua ação no SEC (GABRIELSSON et al., 2016).

Estudos pré-clínicos e clínicos têm demonstrado o potencial da PEA no tratamento de diversas condições neurodegenerativas. Em modelos experimentais da doença de Alzheimer, a administração de PEA resultou em melhora na aprendizagem e memória, além de redução de comportamentos depressivos e anedônicos (SCUDERI et al., 2018). Esses efeitos são atribuídos à capacidade da PEA de reduzir a neuroinflamação e o estresse oxidativo, fatores críticos na patogênese da DA.

Além disso, a PEA tem mostrado eficácia na modulação da atividade neuronal em modelos de epilepsia, sugerindo um potencial anticonvulsivante (GABRIELSSON et al., 2016). Sua ação anti-inflamatória também é relevante no contexto de doenças psiquiátricas, onde a neuroinflamação desempenha um papel significativo na fisiopatologia (GABRIELSSON et al., 2016).

A PEA é geralmente bem tolerada, com um perfil de segurança favorável e baixa incidência de efeitos adversos. Sua administração tem sido associada a melhorias significativas em condições de dor crônica e inflamação, sem os efeitos colaterais comuns a outros analgésicos e anti-inflamatórios (GABRIELSSON et al., 2016).

A palmitoiletanolamida representa uma molécula promissora na modulação do sistema endocanabinoide, oferecendo benefícios terapêuticos em uma variedade de condições neurodegenerativas e inflamatórias. Sua capacidade de interagir com múltiplos alvos moleculares e potencializar os efeitos dos endocanabinoides endógenos destaca seu valor como agente terapêutico multifuncional.

2.4 Abordagem nutricional e suplementação

O manejo nutricional tem se mostrado uma ferramenta promissora na abordagem terapêutica da Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina, principalmente devido à sua capacidade de modular processos neurodegenerativos associados ao envelhecimento cerebral. Estratégias dietéticas voltadas à neuroproteção incluem o uso de triglicerídeos de cadeia média (TCMs), antioxidantes, ácidos graxos essenciais, vitaminas do complexo B e outros compostos bioativos

que atuam na redução do estresse oxidativo, inflamação e no suporte ao metabolismo neuronal.

O envelhecimento está associado a um declínio progressivo na capacidade do cérebro de utilizar glicose, sua principal fonte de energia. Esse déficit metabólico pode ser parcialmente compensado pela utilização de corpos cetônicos, derivados da metabolização dos TCMs. Estudos indicam que a suplementação dietética com TCMs pode restaurar parcialmente a função energética cerebral e melhorar o desempenho cognitivo de cães idosos com SDCC (PAN et al., 2018).

Em um estudo clínico duplo-cego controlado por placebo, cães alimentados por 90 dias com uma ração enriquecida com 6,5% de TCMs apresentaram melhora significativa em seis categorias comportamentais relacionadas à SDCC, incluindo desorientação, alterações no ciclo sono-vigília e interações sociais (PAN et al., 2018). Esse resultado demonstra que os TCMs podem representar uma via terapêutica efetiva ao fornecer uma fonte energética alternativa e mais eficiente para neurônios em degeneração.

O estresse oxidativo desempenha um papel central na neurodegeneração, sendo resultado do acúmulo de radicais livres e do declínio da atividade dos sistemas antioxidantes endógenos com o envelhecimento. A inclusão de antioxidantes na dieta de cães idosos visa neutralizar essas espécies reativas de oxigênio e preservar a integridade neuronal.

Araujo et al. (2006) demonstraram que a administração de dietas enriquecidas com uma combinação de antioxidantes (vitaminas C e E, α -lipoico, carotenóides, flavonoides) associadas ao enriquecimento ambiental resultou em melhora significativa no desempenho em testes cognitivos em cães idosos. A intervenção reduziu a peroxidação lipídica cerebral, indicando menor dano oxidativo.

Os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, como o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido eicosapentaenoico (EPA), são componentes fundamentais das membranas neuronais e possuem efeito anti-inflamatório. A deficiência desses lipídios está associada à redução da plasticidade sináptica e ao comprometimento da função cognitiva.

Pan et al. (2021) destacam que a suplementação com DHA e EPA, quando combinada com antioxidantes e vitaminas B6, B9 (ácido fólico) e B12, pode melhorar o metabolismo da homocisteína, reduzir a inflamação e promover maior integridade estrutural do tecido cerebral. Esses nutrientes atuam de forma sinérgica na proteção do sistema nervoso central, especialmente em estágios iniciais da SDCC.

Com base em tais evidências, diversas dietas comerciais para cães geriátricos passaram a

incluir formulações com TCMs, antioxidantes, fosfatidilserina, L-carnitina, vitaminas e ômega-3, visando não apenas o suporte nutricional básico, mas também um efeito funcional sobre a cognição. Essas abordagens se inserem no campo da nutrição funcional, com forte potencial adjuvante na terapêutica da SDCC (WOLFER et al., 2021).

Além disso, o uso de nutracêuticos e suplementos específicos — como a fosfatidilserina, precursora da acetilcolina, ou compostos como N-acetilcisteína, coenzima Q10 e flavonoides — tem sido explorado como coadjuvante em cães com manifestações cognitivas leves a moderadas, com relatos positivos sobre memória, aprendizado e comportamento adaptativo (ARAUJO et al., 2006; PAN et al., 2021).

O manejo nutricional representa uma abordagem segura, não invasiva e baseada em evidências no suporte à função cognitiva de cães idosos. A implementação precoce de dietas formuladas com TCMs, antioxidantes e nutrientes neuroprotetores pode não apenas retardar a progressão da SDCC, como também melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes geriátricos. No entanto, é essencial que a adoção dessas estratégias seja individualizada e supervisionada por um médico veterinário, considerando as particularidades clínicas de cada animal.

A inclusão de antioxidantes, cofatores mitocondriais, fosfatidilserina e ácidos graxos ômega-3 nas dietas desses animais tem sido amplamente estudada, com evidências indicando benefícios significativos na proteção neuronal e na melhora do desempenho cognitivo. Dietas enriquecidas com antioxidantes, como vitaminas C e E, β -caroteno, ácido α -lipóico e compostos vegetais, demonstraram reduzir o dano oxidativo no cérebro, aumentando a atividade dos antioxidantes endógenos, especialmente quando combinadas com estratégias de enriquecimento ambiental e estímulo cognitivo. Além disso, triglicerídeos de cadeia média (MCTs) surgem como uma fonte alternativa de energia para os neurônios, compensando o declínio no metabolismo da glicose associado ao envelhecimento. Estudos mostram que cães alimentados com dietas suplementadas com MCTs apresentaram melhora significativa no desempenho em tarefas cognitivas, redução dos níveis de placas de β -amiloide ($A\beta$) e melhora da função mitocondrial. Outros compostos, como fosfatidilserina, desempenham papel essencial na neurotransmissão e na plasticidade sináptica, estimulando a liberação de acetilcolina e dopamina, o que pode contribuir para a preservação da memória e do aprendizado. Estudos placebo-controlados demonstraram que suplementos contendo fosfatidilserina, antioxidantes e ácidos graxos essenciais foram eficazes na

melhora de sinais clínicos da SDCC, como desorientação e mudanças no comportamento social. Outra abordagem promissora envolve o uso de apoeaquorina, uma proteína reguladora de cálcio com potencial neuroprotetor. Pesquisas indicam que cães suplementados com apoeaquorina demonstraram desempenho superior em testes de aprendizado e atenção, sugerindo um papel relevante no suporte à função cognitiva em cães idosos. Dessa forma, a adoção de estratégias nutricionais, associadas a estímulos comportamentais e enriquecimento ambiental, representa uma abordagem complementar promissora para o tratamento da SDCC, contribuindo para a neuroproteção, manutenção da plasticidade sináptica e melhora da qualidade de vida dos cães afetados.

A S-adenosil-L-metionina (SAME) é uma molécula endógena sintetizada pelo fígado e outras células do organismo a partir do aminoácido metionina, desempenhando um papel essencial em diversas vias bioquímicas e reações metabólicas. Um dos seus principais mecanismos de ação envolve o aumento da produção endógena de glutathione, um antioxidante crucial para a proteção celular contra o estresse oxidativo, fator associado à neurodegeneração na SDCC. Além de sua ação antioxidante, a SAME também influencia a neurotransmissão, promovendo o aumento dos níveis de serotonina, dopamina e norepinefrina, neurotransmissores fundamentais para a regulação da cognição, humor e comportamento (REMÈ et al., 2008).

2.5 Terapias complementares e enriquecimento ambiental

O enriquecimento ambiental é necessário para manter a mente e o corpo ativos, cães idosos tendem a apresentar menos tolerância e animo para exercícios, e em conjunto com a SDCC esses animais podem ficar em um estado profundo de apatia. Por isso é preciso que sejam estimulados com frequência. Além disso é importante que o ambiente seja tranquilo e adaptado para as necessidades do animal, principalmente aqueles que possuem alguma deficiência.

É fundamental estimular as funções sensoriais, cognitivas e motoras, isso pode ser feito com novos odores, sons e atividades táteis. Fornecer ao animal brinquedos que tenham comida como atrativo principal e incentivar os atos de rolar, cheirar, levantar ou empurrar, distribuindo a comida durante a atividade fazem com que o animal fique mais ativo e interessado. Além disso é necessário que o cão tenha acesso a luz solar durante o dia e tenha menos exposição a luz durante a noite, para que ele tenha uma boa qualidade de sono. O enriquecimento ambiental deve ser introduzido de maneira lenta, para evitar que mudanças repentinas piores a situação do animal.

(MARCONDES et al.,2023)

2.6 Tabela- fármacos

Fármaco	Mecanismo de ação	Posologia	Indicações terapêuticas	Contraindicações	Referências
Selegilina	Atua inibindo seletiva e irreversivelmente a monoamina oxidase B	0,5 - 1 mg/kg, via oral, SID	Tratamento da SDCC e hipoadrenocorticismo hipóisedependente	Não administrar em pacientes agressivos, afecções debilitantes graves ou para tratar tumores adrenais.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Fluoxetina	Age inibindo seletivamente a recaptação de serotonina, aumentando seus níveis sinápticos.	1 a 2 mg/kg, via oral, SID	Tratamento de alterações comportamentais, como ansiedade e agressividade.	Não é recomendado para gestantes e lactantes. Administrar com cautela em portadores de IRA, diabetes mellitus e crises convulsivas.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Paroxetina	Age inibindo seletivamente a recaptação de serotonina nos neurônios.	0,5 a 1 mg/kg, via oral, SID	Tratamento de alterações comportamentais, como fobias, ansiedade e comportamentos repetitivos.	Não recomendado para gestantes, nefropatas, hepatopatas, cardiopatas e animais com crise epiléptica.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Sertralina	Age como bloqueador seletivo da recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina)	0,5 a 4 mg/kg, via oral, SID ou BID	Tratamento de distúrbios de ansiedade, comportamentos repetitivos e medo excessivo	Não deve ser usado em conjunto com inibidores de monoaminooxidase ou pimozida. Deve ter cautela com hepatopatas, idosos e epilépticos.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Trazodona	Atua como bloqueador seletivo da recaptação de serotonina	2 a 5 mg/kg, via oral, BID ou TID	Tratamento de alterações comportamentais, como distúrbio de ansiedade e fobias	Administrar com cautela em animais hepatopatas, cardiopatas, nefropatas, com midríase ou glaucoma	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.

Alprazolam	Potencializa a ação do GABA	0,01 a 0,1 mg/kg, via oral, BID	Tratamento de alterações comportamentais, como ansiedade, agressividade e pânico	Proibido para gestantes. Administrar com cautela em idosos, e portadores de insuficiência renal ou hepática.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Diazepam	Age como agonista dos receptores GABA	0,5 a 2 mg/kg, IV	Pré-anestésico, relaxante muscular, anticonvulsivante e estimula o apetite.	Proibido para gestantes. Administrar com cautela em idosos, desidratados, insuficientes renais, hepáticos ou respiratórios ou em coma.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Clonazepam	Potencializa a ação do GABA	0,05 a 0,2 mg/kg, via oral, BID	Anticonvulsivante e tratamento de alterações comportamentais em felinos.	Não administrar em gestantes, insuficientes hepáticos ou portadores de glaucoma.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Lorazepam	Age como agonista dos receptores GABA-A	0,02 a 0,1 mg/kg, via oral, BID	Anticonvulsivante, auxilia nos distúrbios de ansiedade e fobia	Não administrar em gestantes, insuficientes hepáticos ou portadores de glaucoma.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Nicergolina	Age como bloqueador alfa-adrenérgico, melhorando a oxigenação do cérebro	0,25 a 0,5 mg/kg, via oral, SID	Indicado para o tratamento da SDCC, pois aumenta o fluxo sanguíneo cerebral e a perfusão de oxigênio	Não é indicado em casos de infarto do miocárdio, bradicardia acentuada, hipotensão ortostática e hemorragia aguda	Vetsmart. Nicergolina.
Propentofilina	Atua aumentando a atividade da adenosina nos meios intracelular e extracelular	3 a 5 mg/kg, via oral, BID	Tratamento de processos neurodegenerativos e déficits cognitivos	Não recomendado para gestantes, lactantes, animais com insuficiência cardíaca grave e com distúrbios de coagulação	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.

Pentoxifilina	Atua nos eritrócitos aprimorando sua deformabilidade e diminuindo a agregação plaquetária.	15 a 20 mg/kg, via oral, BID ou TID	Tratamento de distúrbios circulatórios, doenças respiratórias e doenças inflamatórias	Não recomendado para gestantes.	VIANA, F. B. Guia Terapêutico Veterinário. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.
Óleos do tipo <i>full spectrum</i>	Agem nos receptores de canabinoides (CB1 e CB2), além de preservar todos os compostos naturais da planta cannabis, incluindo, além de canabinoides, terpenos, flavonoides e outros fitonutrientes, essencial para o efeito <i>entourage</i> . Apresentam diferentes concentrações e formulações, dependendo da origem.	É crucial a titulação da dose individualmente. Iniciar com uma baixa dose e depois aumentar gradativamente, conforme necessidade.	Tratamento de distúrbio de ansiedade, dores crônicas e epilepsia	Não recomendado para gestantes e lactantes	Linhacanabida.com. Cannabis medicinal em animais.

DISCUSSÃO

A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina representa um desafio crescente na clínica veterinária geriátrica, dada sua alta prevalência em cães idosos e semelhança fisiopatológica com a Doença de Alzheimer em humanos. A terapêutica psicofarmacológica tem se consolidado como uma das principais abordagens para o manejo dos sinais cognitivos e comportamentais dessa síndrome, especialmente quando combinada com medidas nutricionais e ambientais. Este trabalho reuniu evidências atualizadas que permitem compreender as potencialidades e limitações dessas intervenções, reforçando a necessidade de estratégias individualizadas.

A selegilina, único fármaco aprovado pelo FDA especificamente para a SDCC, demonstrou efeitos positivos na redução de sintomas como desorientação, alterações no ciclo sono-vigília e diminuição da interação social (RUEHL et al., 1996; LANDSBERG, 2005). Seus efeitos, embora variáveis, são frequentemente observados após quatro a oito semanas de tratamento (CAMPBELL et al., 2001), com melhora clínica significativa em até 77% dos cães tratados (STUDZINSKI et al., 2005). Contudo, a sua descontinuação no Brasil em 2022 limita o acesso a essa terapia, o que reforça a urgência na busca por alternativas viáveis, como os inibidores da butirilcolinesterase e fármacos neuroprotetores emergentes.

Nesse contexto, os ISRS, como a fluoxetina, paroxetina, sertralina e trazodona, aparecem como opções relevantes, sobretudo para os cães que apresentam sintomas ansiosos, distúrbios de sono e comportamentos repetitivos (PEHRSON et al., 2015; XIE et al., 2019). A fluoxetina, por exemplo, além do efeito ansiolítico, tem potencial neurotrófico e pode contribuir para a plasticidade sináptica em regiões críticas como o hipocampo (MERCK VETERINARY MANUAL, 2024). A sua segurança e eficácia em tratamentos prolongados a diferenciam de fármacos como os benzodiazepínicos, que, embora úteis em situações agudas, podem comprometer a memória e a cognição em uso crônico (BECKER et al., 2008).

As drogas vasoativas e inibidores da PDE-5, como a propentofilina, nicergolina e tadalafila, mostraram efeitos positivos na perfusão cerebral e neuroproteção, oferecendo suporte à função cognitiva em cães com comprometimento vascular associado (OLIVEIRA et al., 2016; EL-BAKLY et al., 2019). Esses agentes reforçam a importância de se considerar a fisiopatologia individual do paciente, especialmente em estágios mais avançados da doença, onde o suporte metabólico e circulatório cerebral torna-se crucial.

No campo das terapias emergentes, os canabinoides, particularmente o canabidiol, têm se destacado pelo potencial ansiolítico, anti-inflamatório e neuroprotetor, com perfil de segurança favorável (GAMBLE et al., 2018; MCGRATH et al., 2019). Embora ainda haja necessidade de mais estudos controlados em cães com SDCC, os relatos clínicos e estudos em roedores sugerem melhora de parâmetros comportamentais e cognitivos. A formulação do tipo full spectrum parece oferecer benefícios adicionais devido ao efeito entourage (CITAL; KRAMER; HUGHSTON; GAYNOR, 2021), enquanto compostos relacionados, como a palmitoiletanolamida (PEA), representam uma nova fronteira de modulação do sistema endocanabinoide com ação anti-inflamatória e neuroprotetora (SKAPER et al., 2014; SCUDERI et al., 2018).

Adicionalmente, o manejo nutricional tem papel fundamental como coadjuvante terapêutico, especialmente com o uso de triglicerídeos de cadeia média, antioxidantes, DHA/EPA, fosfatidilserina e suplementos como a S-adenosil-L-metionina (S-AMe). Tais componentes demonstraram capacidade de melhorar a memória, a plasticidade sináptica e a resposta antioxidante, especialmente quando associados ao enriquecimento ambiental (PAN et al., 2018; ARAUJO et al., 2006).

Diante da variedade de opções terapêuticas discutidas, observa-se que não há uma única abordagem capaz de atuar em todos os mecanismos envolvidos na SDCC. Assim, a integração entre fármacos psicotrópicos, nutrição funcional, terapias complementares e estímulos ambientais desponta como a alternativa mais completa e eficaz. O tratamento deve ser ajustado conforme o estágio da doença, as comorbidades do paciente e a resposta clínica observada, com acompanhamento contínuo e sensível à evolução individual.

Por fim, embora muitos fármacos tenham demonstrado benefícios promissores, ainda são escassos os estudos clínicos controlados em larga escala para diversas dessas intervenções, o que reforça a necessidade de novas pesquisas para validar, ajustar doses e compreender a real extensão de seus efeitos em cães com SDCC.

CONCLUSÃO

A SDCC é uma condição progressiva e multifatorial que compromete a qualidade de vida de cães idosos e representa um desafio crescente na clínica veterinária. Diante da semelhança com doenças neurodegenerativas humanas, como a Doença de Alzheimer, torna-se evidente a necessidade de uma abordagem terapêutica ampla, baseada em evidências e adaptada à realidade clínica veterinária.

A terapêutica psicofarmacológica continua sendo uma das estratégias centrais no manejo da SDCC, com destaque para fármacos como a selegilina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, benzodiazepínicos e drogas vasoativas, que oferecem benefícios específicos dependendo do perfil clínico do paciente. Além disso, compostos emergentes como os canabinoides, a palmitoiletanolamida e os inibidores da butirilcolinesterase apresentam potencial relevante, especialmente nos casos em que há limitações ao uso de medicamentos tradicionais.

O manejo nutricional também se mostra como um pilar indispensável da terapêutica integrativa, atuando na modulação da inflamação, do estresse oxidativo e na otimização do metabolismo energético cerebral. A associação de estratégias nutricionais com intervenções comportamentais e ambientais potencializa os efeitos dos tratamentos farmacológicos e favorece a manutenção das funções cognitivas por mais tempo.

Conclui-se, portanto, que o tratamento da SDCC deve ser individualizado, multimodal e baseado na compreensão fisiopatológica do envelhecimento cerebral. Ainda que avanços importantes tenham sido alcançados, há necessidade de mais estudos clínicos em medicina veterinária que validem novas abordagens terapêuticas e consolidem protocolos baseados em evidência. Dessa forma, será possível oferecer aos cães geriátricos não apenas mais tempo de vida, mas também maior bem-estar e autonomia em suas fases finais.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, B. **The canine as a model of human cognitive aging: recent developments.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 24, n. 5, p. 675–692, 2000. Acesso em: 03 de abr. 2025.
- ALENCAR, B; ALVES, P; CHAVES, R. **Disfunção cognitiva canina: tratamentos disponíveis.** *Ciência Animal, Fortaleza*, v. 32, n. 2, p. 110-122, abr./jun. 2022. Acesso em: 14 de mar. 2025.
- AL-TAHAN, F; LOSCHER, W. **Pharmacokinetics of clonazepam in the dog.** *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6732363/>. Acesso em: 03 de abr. 2025.
- ARAUJO, J; STUDZINSKI, C; MILGRAM, N. **Further evidence of the cholinergic hypothesis of aging and dementia from the canine model.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 29, n. 3, p. 411–422, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.12.014>. Acesso em: 03 de abr. 2025.
- BARTNER, L; MCGRATH, S; RAO, S; HYATT, L; WITTENBURG, L. **Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 deliveries methods at 2 different dosages to healthy dogs.** *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2018, 82(3), 178–183. Acesso em: 03 de abr. 2025.
- BECKER, M; KING, R; ZALCMAN, S. **Clinical use and limitations of benzodiazepines in behavioral medicine.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2008, 235(2), 168–173. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.235.2.168>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

BROWN, C. **Integrative treatment of canine cognitive dysfunction.** *American Holistic Veterinary Medical Association Journal*, v. 63, p. 38–45, 2021. Disponível em: https://www.ahvma.org/wp-content/uploads/Integrative-Treatment-of-Canine-Cognitive-Dysfunction-Volume-63_LR-2.pdf. Acesso em: 02 de abr. 2025.

CAMPBELL, S.; TRETTIEN, A.; KOZAN, B. **A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting.** *Veterinary Therapeutics*, v. 2, n. 1, p. 24–39, 2001. Acesso em: 03 de abr. 2025.

CANNABIS & SAÚDE. **Projeto UNESP investiga o uso de CBD em cães com síndrome da disfunção cognitiva.** *Cannabis & Saúde*, 2023. Disponível em: <https://www.cannabisesaude.com.br/projeto-unesp-cbd-em-caes-com-sindrome-da-disfuncao-cognitiva/>. Acesso em: 14 de mar. 2025.

CITAL, S.; KRAMER, K.; HUGHSTON, L.; GAYNOR, J. S. (eds.). **Cannabis therapy in veterinary medicine: a complete guide.** Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2021. ISBN 978-3-030-68316-0. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-68317-7>

DEADBOLD, K.; SCHWARK, W.; WOLF, L.; WAKSHLAG, J. (2019). **Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats.** *Animals*, v.9, n.10, 832, 2019. DOI: 10.3390/ani9100832. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ani9100832>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

DEWEY, C. W.; DA COSTA, R. C. **Practical Guide to Canine and Feline Neurology.** 3. ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2016.

DIAS, A.; MENDES, P. **Síndrome da disfunção cognitiva canina: Alzheimer em cães.** *Pubvet – Medicina veterinária e zootecnia*, v.17, n.9, e1442, p.1-9,2023. Acesso em: 12 de mar. 2025.

EL-BAKLY, W; WAGDY, O; SOBHY, A; ABO ELENAIN, O; RIAD, M; EL SAYED, M; TARKHAN, S; YASSEN, M; MAHMOUD, A; BASSIONY, M; NABIL, N. **The efficacy and underlying mechanism of phosphodiesterase-5 inhibitors in preventing cognitive impairment and Alzheimer pathology: A systematic review of animal studies.** *Behavioural Brain Research*, v. 372, 112004, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112004. Acesso em 14 de mar. 2025.

FAGUNDES, T; MAZZOTTI. 2016. **Disfunção Cognitiva Canina.** *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação.* Acesso em: 12 de mar. 2025.

GABRIELSSON, L; MATTSSON, S; FOWLER, C. **Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy.** *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2016, 82(4), 932–942. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13020>. Acesso em 02 de abr. 2025.

GAMBLE, L.; BOESCH, J.; FRYE, C.; SCHWARK, W.; MANN, S.; WOLFE, L.; BROWN, H. **Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs.** *Frontiers in Veterinary Science*, 2018, 5, 165. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

GNT Pharma. **GedaCure® da GNT Pharma aprovado para o tratamento de cães com síndrome de disfunção cognitiva.** *Business Wire*, 10 fev. 2021. Disponível em: <https://www.businesswire.com/news/home/20210210005039/pt/>. Acesso em: 14 de mar. 2025.

GOMES, E. **Canine Dysfunction Syndrome: Dementia in Aging Dogs as a Natural Model for Alzheimer's Disease.** Universidade de Brasília, 2025. Acesso em: 01 de abr. 2025.

GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, A.; LORENZO, V.; PEÑA, L.; PÉREZ, M.; DURÁN, E.; FERNÁNDEZ-DEL PALACIO, M. J. **Age-related MRI changes in the brain of dogs with and without signs of cognitive dysfunction.** *Frontiers in Veterinary Science*, v. 9, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.901950>.

HASEGAWA, D.; NAKANOWATARI, T.; WADA, M.; FUJITA, Y.; YOSHIDA, K.; UCHIDA, K.; FUJITA, M. **Evaluation of interthalamic adhesion size in dogs with presumptive brain atrophy using MRI.** *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 67, n. 5, p. 505–509, 2005.

HEAD, E. **A canine model of human aging and Alzheimer's disease BBA. Molecular Basis of Disease, 2013.** Acesso em: 09 de mar. 2025.

HILL, A. S.; BORDONI, B.; POWER, M.; GRAY, A.; STARK, A.; LORENZ, M. D. **Nutritional management of age-related cognitive decline in dogs.** *Veterinary Therapeutics*, v. 8, n. 3, p. 212–218, 2007.

KOŠAK, U.; BRUS, B.; KNEZ, D. **Development of an in-vivo active reversible butyrylcholinesterase inhibitor.** *Scientific Reports*, v. 6, n. 39495, 2016. DOI: 10.1038/srep39495. Acesso em: 14 de mar. 2025.

KULPA, J.; HENDERSON, R. G.; SCHWOTZER, D.; DYE, W.; TREXLER, K. R.; McDONALD, J.; LEFEVER, T. W.; BONN-MILLER, M. O. **Toxicological evaluation and pain assessment of four minor cannabinoids following 14-day oral administration in rats.** *Cannabis and Cannabinoid Research*, v. 8, suppl. 1, p. S25–S41, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2023.0049>.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J. A. **Cognitive dysfunction syndrome: disease of canine and feline brain aging.** *Vet Clin N Am-Small*, 2012. Acesso em: 09 de mar. 2025.

LANDSBERG, G. M. **Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 29, n. 3, p. 471–479, 2005. Acesso em: 03 de abr. 2025.

Linhacanabida.com. Cannabis medicinal em animais: para que pode ser usada e qual a dosagem ideal? Disponível em: <https://linhacanabica.com/blog/tratamento-com-cannabis/cannabis-medicinal-em-animais-para-que-pode-ser-usada-e-qual-a-dosagem-ideal>. Acesso em: 21 de mai. 2025

MADARI, A.; FARBAKHS, S.; DÖRFLER, A.; KATHMANN, I.; TIPOLD, A.; HÜBLER, M.; RÖCKEN, M.; TOMSA, K. **Evaluation of behavior-based diagnostic criteria for canine cognitive dysfunction syndrome.** *Journal of Veterinary Behavior*, v. 10, n. 6, p. 496–502, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2015.08.002>.

MARCONDES, A.; FARIAS, A. **Síndrome de Disfunção Cognitiva Canina: uma revisão de literature**, unisul, 2023. Disponível em: <https://repositorio-api.animaeducacao.com.br/server/api/core/bitstreams/2f322142-29f9-435f-b294-d987c6ada640/content>. Acesso em: 22 de abri. 2025.

MARTINEZ-CORIA, H; GREEN, K; BILLINGS, L; KITAZAWA, M; ALBRECHT, M; RAMMES, G; PARSONS, C; LA FERLA, F. **Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice.** *The American Journal of Pathology*, v. 176, n. 2, p. 870-880, 2010. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090452. Acesso em: 14 de mar. 2025.

MCGRATH, S; BARTNER, L; RAO, S; PACKER, R; GUSTAFSON, D. **Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2019, 254(11), 1301–1308. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.130>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

Merck Veterinary Manual. Psychotropic Agents, 2024. Disponível em: <https://www.merckvetmanual.com/pharmacology/systemic-pharmacotherapeutics-of-the-nervous-system/psychotropic-agents>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

MILGRAM, N. **Cognitive functions and aging in the dog: acquisition of nonspatial visual tasks.** *Behavioural Neuroscience*, v. 108, n. 1, p. 57–68, 1994. Acesso em: 03 de abr. 2025.

OLIVEIRA, H; MARCASSO, R; ARIAS, M. **Doenças cerebrais no cão idoso.** *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 2016
Acesso em: 10 de mar. 2025.

PAN, Y.; KENNEDY, A.; JÖNSSON, T.; MILGRAM, N. **Nutrients, cognitive function, and brain aging: What we have learned from dogs.** *Medicina*, v. 57, n. 4, p. 72, 2021. <https://doi.org/10.3390/medicina57040072>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

PAN, Y. **Efficacy of a therapeutic diet on dogs with signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS): A prospective double blinded placebo controlled clinical study.** *Frontiers in Nutrition*, v. 5, p. 127, 2018. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00127>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

PEHRSON, A; LEISER, S; GULINELLO, M. **Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder—a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine.** *European Journal of Pharmacology*, 2015, 753, 19–31. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.044>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

PEREIRA, R. **A Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina.** Universidade de Porto, Porto, 2016. Acesso em: 12 de mar. 2025.

PetMD. Diazepam for Dogs. Disponível em: <https://www.petmd.com/pet-medication/diazepam-dogs>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

PetMD. Lorazepam for Dogs. Disponível em: <https://www.petmd.com/pet-medication/lorazepam-dogs>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

RÈME, C; DRAMARD, V; KERN, L; HOFMANS, J; HALSBERGHE, C; VIDA 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, p. 69–82, 2008. Acesso em: 14 de mar. 2025.

RUEHL, W. **Canine cognitive dysfunction: potential age-related neurobehavioral deficits in a dog model of Alzheimer's disease.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 20, n. 4, p. 661–673, 1996. Acesso em: 03 de abr. 2025.

SCUDERI, C; ESPOSITO, G; BLASIO, A; VALENZA, M; ARIETTI, P; STEARDO, L; IUVONE, T. **Palmitoylethanolamide counteracts autistic-like behaviours in BTBR T+tf/J mice: Contribution of central and peripheral mechanisms.** *Brain, Behavior, and Immunity*, 2018, 74, 166–175. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.001>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

SKAPER, S; FACCI, L; GIUSTI, P. **Glia and Mast Cells as Targets for Palmitoylethanolamide, an Anti-Inflammatory and Neuroprotective Lipid Mediator.** *Molecular Neurobiology*, 2014, 50(1), 105–113. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8657-0>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

STUDZINSKI, C; ARAUJO, J; MILGRAM, N. **The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive-enhancing drugs.** *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 29, n. 3, p. 489–498, 2005. Acesso em: 03 de abr. 2025.

SUEDA, K. L. C.; CHO, J. **Trazodone Use in Dogs and Cats.** *Clinician's Brief*, 2023. Disponível em: <https://www.cliniciansbrief.com/article/trazodone-dogs-cats>. Acesso em: 03 abr. 2025.

TYRAKIS, P.; AGRIDI, C.; KOURTI, M. **A comprehensive exploration of the multifaceted neuroprotective role of cannabinoids in Alzheimer's disease across a decade of research.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8630, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25168630>.

TRAVANCINHA, J. **Alterações comportamentais sugestivas de síndrome da disfunção cognitiva em cães geriátricos**. Universidade de Lisboa, 2014. Acesso em: 01 de abr. 2025.

VCA Animal Hospitals. Alprazolam. Disponível em: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/alprazolam>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

VCA Animal Hospitals. Clonazepam. Disponível em: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/clonazepam>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

VCA Animal Hospitals. Lorazepam. Disponível em: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/lorazepam>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

VCA Animal Hospitals. Paroxetine for Dogs. 2024. Disponível em: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/paroxetine>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

Veterinary Partner VIN. Sertraline Use in Dogs. 2024. Disponível em: <https://veterinarypartner.vin.com/doc/?id=12354614&pid=19239>. Acesso em: 02 de abr. 2025.

Vetsmart. Allandiol CBD Full Spectrum. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/5352/allandiol-cbd-full-spectrum>. Acesso em: 22 de abril de 2025.

Vetsmart. Nicergolina. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/3102/nicergolina>. Acesso em: 22 de abr. 2025.

Vetsmart. Paroxetina. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/3439/paroxetina>. Acesso em: 22 de abril de 2025.

Vetsmart. Pentoxifilina. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/2047/pentoxifilina>. Acesso em: 22 de abr. 2025.

Vetsmart. Revimax®. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/194/revimax>. Acesso em: 22 de abril de 2025.

Vetsmart. Selegilina. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/2258/selegilina>. Acesso em: 22 de abr. 2025.

Vetsmart. Sertralina. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/2259/sertralina>. Acesso em: 22 de abr. 2025.

Vetsmart. Trazodona. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/produto/3440/trazodona>. Acesso em: 22 de abr. 2025.

VIANA, F. B. **Guia Terapêutico Veterinário**. 5º ed. Lagoa Santa, MG: Gráfica editora CEM Ltda, 2024.

XIE, Y; LIU, P; LIAN, Y; LIU, H; KANG, J. **The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cognitive function in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia: focusing on fluoxetine with long follow-up periods.** *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0064-7>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

Woodward Veterinary Practice. Lorazepam - Client Information Leaflet. Disponível em: <https://www.woodward-vets.co.uk/images/downloads/medication-leaflets/Lorazepam.pdf>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

WOLFER, R; PAN, Y; KENNEDY, A. **Nutritional support for aging canine cognition.** *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 51, n. 1, p. 137–155, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.08.010>. Acesso em: 03 de abr. 2025.

ZAKOŠEK PIPAN, M.; KOS, J.; STANISAVLJEVIĆ, L. **Treatment of canine cognitive dysfunction with novel butyrylcholinesterase inhibitor.** *Scientific Reports*, v. 11, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-97404-2. Acesso em: 14 de mar. 2025.