

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

**AVALIAÇÃO DO GRAU DE DISFUNÇÃO COGNITIVA EM CÃES COM
HIPERADRENOCORTICISMO**

Carolina Castilhos da Silva
Acadêmica de Medicina Veterinária

**PORTO ALEGRE
2017/1**

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

Avaliação do grau de disfunção cognitiva em cães com hiperadrenocorticismo

Autor: Carolina Castilhos da Silva

**Trabalho apresentado à Faculdade
de Veterinária como requisito parcial
para a obtenção da graduação em
Medicina Veterinária**

**Orientador: Prof. Dr. Álan Gomes
Pöpl**

**PORTO ALEGRE
2017/1**

Aos meus cães Pitty, Toby, Lisa e Domitila por me acompanharem durante a infância, me mostrarem o que é o amor e me indicarem meu sonho, e à Aisha, Bento, Bob e Bruce, por me manterem firme para alcançá-lo.

AGRADECIMENTOS

Início os meus agradecimentos a não menos que todos os animais os quais eu já tive o prazer de conhecer, amar e tratar e aos que irei futuramente me encontrar. Todo o esforço posto nesta caminhada de sete anos na Medicina Veterinária foi quase que exclusivamente para vocês, pois meu objetivo sempre foi, e acredito que sempre será, adquirir o maior conhecimento e maior prática que eu puder para compreender cada caso e ajuda-los ao máximo.

Em especial, agradeço a minha família, principalmente aos meus pais Jaqueline e Paulo Rogério, ao meu irmão Bruno, meus avós Lourdes, Wainer, Otacílio e Elecir, meus tios e primos mais próximos, entre outros familiares que estiveram ao meu lado. Sem vocês eu não teria conseguido chegar até aqui, ter passado no vestibular, ter tido uma educação maravilhosa e ter aprendido valores tão importantes.

Ao meu namorado e melhor amigo Yuri, que desde o início esteve comigo nesta jornada, mesmo que de longe nos primeiros anos. Obrigada por ter acrescentado muito na minha vida (além do que palavras possam explicar), por ter me mantido forte em momentos nos quais eu queria desistir, aguentado madrugadas de choros, “passagens” de plantões após aqueles caóticos, viagens maravilhosas, conversas sobre a vida e a profissão, e por principalmente compartilhar comigo o amor pelos animais.

Aos meus colegas de graduação, especialmente Daniela, Débora, Bárbara e Vitor, que nos últimos anos me acompanharam e me ajudaram a passar pelos desafios de disciplinas que foram de encontro com os nossos ideais, mas que por fim os reforçaram.

Agradeço aos meus colegas de estágio e professores e profissionais orientadores, mas em especial devo agradecer ao serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da UFRGS: agradeço ao professor Alan Pöpl por toda a orientação durante este trabalho, por ter me ajudado a construir esta ideia e ter me permitido realiza-la. Percebi meu crescimento durante a iniciação científica e durante todo o período de estágio no serviço, e não poderia estar mais feliz com a minha escolha de especialidade; agradeço também aos mestrandos Guilherme e Sávio por todo o conhecimento compartilhado, vocês foram essenciais para minha formação, mas também por toda a amizade e companheirismo durante as tardes de consultas.

*“Until one has loved an animal, a part
of one’s soul remains unawakened.”*

Anatole France

RESUMO

O hipercortisolismo tem sido associado a prejuízos na função cognitiva em humanos com hiperadrenocorticismo (HAC) ou em estresse, porém há carência de estudos de tais impactos em cães com HAC. O presente trabalho visou avaliar o padrão de déficits cognitivos e alterações comportamentais em cães com HAC, indicando possíveis diferenças ao padrão observado em cães idosos. Foi aplicado um questionário para investigação de Síndrome de Disfunção Cognitiva Canina (SDCC), em tutores de cães com Síndrome de Cushing recém-diagnosticados, e em controles pareados por idade, sexo e estado gonadal (1:2). O questionário foi composto por 32 questões múltiplas escolhas, gerando um escore de 0 a 96. Quanto maior o escore, maior o grau de SDCC. O questionário avaliou as seguintes categorias de sinais: desorientação, interações sociais, ciclo de sono-vigília, eliminação inapropriada, comportamentos compulsivos, comportamentos depressivos, ansiedade e memória. Dos 58 cães participantes do estudo, 19 foram incluídos no grupo HAC e 38 no controle. Foram critérios de exclusão para o grupo controle: animais com suspeita de HAC, corticoterapia crônica ou exposição a glicocorticoides no último mês. Cães com HAC apresentaram maior escore final (teste Wilcoxon) de disfunção cognitiva ($p=0,001$), em especial, maior grau de disfunção de memória ($p=0,01$), comportamentos compulsivos ($p=0,04$), comportamentos depressivos ($p=0,03$) e ansiedade ($p=0,001$). A exposição crônica a glicocorticoides em cães com HAC pode acelerar o processo neurodegenerativo e, desta forma, resultar em alterações cognitivas e comportamentais mais intensas do que as normalmente observadas em indivíduos da mesma faixa etária sem HAC.

Palavras-chave: síndrome de Cushing; cognição; alterações comportamentais; glicocorticoides; caninos.

ABSTRACT

Hypercortisolism has been associated with impairment of cognitive function in humans with hyperadrenocorticism (HAC) or under stress, but there is a lack of studies about those effects in dogs with HAC. The present study aimed to evaluate the pattern of cognitive deficits and behavioral changes in dogs with HAC, indicating possible differences between patterns observed in senior dogs. A questionnaire was used to assess Canine Cognitive Dysfunction Syndrome (CCDS) in dogs with Cushing's syndrome recently diagnosed and age-, sex- and gonadal status-matched dogs (1:2), according to their owners' opinion. The questionnaire consisted of 32 multiple-choice questions, resulting in a score from zero to 96. The higher the score, the higher was the severity of CCDS. The questionnaire covered eight categories of behavioral signs, namely: disorientation, social interactions, sleep-wake cycles, housesoiling, compulsive behaviors, depressive behaviors, anxiety and memory. Of 58 participating dogs of the study, 19 were included in the HAC group and 38 in the control group. Exclusion criteria of the control group were: animals suspected of having HAC, chronic corticosteroid therapy and glucocorticoid's exposure over the last month. Dogs with HAC exhibited higher final score (Wilcoxon test) of cognitive dysfunction ($p=0,001$), specially, higher memory dysfunction ($p=0,01$), compulsive behaviors ($p=0,04$), depressive behaviors ($p=0,03$) and anxiety ($p=0,001$). Chronic exposure to glucocorticoids in dogs with HAC can accelerate neurodegenerative process, thus, it can result in more intense behavioral and cognitive changes than those observed in age-matched dogs without HAC.

Keywords: *Cushing's syndrome; cognition; behavioral changes; glucocorticoids; canine.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Distribuição dos escores de desorientação dos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis..... 17
- Figura 2. Distribuição dos escores de alteração na interação social nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis..... 18
- Figura 3. Distribuição dos escores de distúrbio no ciclo sono-vigília nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis..... 19
- Figura 4. Distribuição dos escores de ocorrência de eliminação inapropriada nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis..... 20
- Figura 5. Distribuição dos escores de ocorrência de comportamentos compulsivos nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) desta característica entre os grupos, como indicado no gráfico (*). 21
- Figura 6. Distribuição dos escores de ocorrência de comportamentos depressivos nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) desta característica entre os grupos, como indicado no gráfico (*). 22
- Figura 7. Distribuição dos escores de ansiedade nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) desta característica entre os grupos, como indicado no gráfico (*). 23
- Figura 8. Distribuição dos escores de déficit de memória nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) desta característica entre os grupos, como indicado no gráfico (*). 24
- Figura 9. Distribuição dos escores finais dos grupos estudados segundo somatório de escores das categorias de sinais, exceto aprendido, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) no grau de alteração cognitiva no geral entre os grupos, como indicado no gráfico (*). 25
- Figura 10. Correlação do escore final dos cães incluídos no grupo HAC com a idade. Não houve correlação significativa ($p = 0,46$) do grau de alteração cognitiva no geral com a idade dos animais estudados. 26
- Figura 11. Correlação do escore final dos cães incluídos no grupo controle com a idade. Não houve correlação significativa ($p = 0,05$) do grau de alteração cognitiva no geral com a idade dos animais estudados. 26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados descritivos das características não comportamentais dos cães participantes do estudo.....	15
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

CRH – Hormônio liberador de corticotrofina

DA – Doença de Alzheimer

HAC – Hiperadrenocorticismo

HAD – Hiperadrenocorticismo adreno-dependente

HCV – Hospital de Clínicas Veterinárias

HPD – Hiperadrenocorticismo pituitário-dependente

TAF – Tumor adrenocortical funcional

SDCC – Síndrome de disfunção cognitiva canina

SC – Síndrome de Cushing

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 MATERIAIS E MÉTODOS	13
3 RESULTADOS	14
3.1 Características não comportamentais	14
3.2 Desorientação	16
3.3 Interação social	17
3.4 Ciclo sono-vigília.....	18
3.5 Eliminação inapropriada	19
3.6 Comportamentos compulsivos	20
3.7 Comportamentos depressivos.....	21
3.8 Ansiedade	22
3.9 Memória	23
3.10 Aprendizado	24
3.11 Escore final.....	24
3.12 Correlação do escore final com a idade	25
4 DISCUSSÃO	27
5 CONCLUSÕES.....	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO 1.....	37

1 INTRODUÇÃO

O hiperadrenocorticismo (HAC) ou síndrome de Cushing (SC) é uma doença endócrina caracterizada por um conjunto de sinais clínicos e alterações laboratoriais resultantes da exposição crônica a concentrações excessivas de glicocorticoides (BEHREND, 2015). A SC é uma desordem comum em cães e segundo Pöppel et al (2016) HAC foi a doença mais prevalente (37%) no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCV-UFRGS) analisando um período de 10 anos. O HAC canino ocorre mais frequentemente devido à secreção excessiva inapropriada do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por uma neoplasia pituitária, condição conhecida como hiperadrenocorticismo pituitário-dependente (HPD), ou HAC ACTH-dependente. Uma menor parte dos casos está associada à secreção autônoma de cortisol por um tumor adrenocortical funcional (TAF) caracterizando o hiperadrenocorticismo adreno-dependente (HAD), ou HAC ACTH-independente. Ainda, o HAC pode ocorrer por etiologias menos frequentes como o HAC iatrogênico (resultado de administração exógena de glicocorticoides), HAC atípico (ocasionado por concentrações elevadas de outros glicocorticoides que não o cortisol), HAC alimentar, secreção ectópica de ACTH e hiperplasia pituitária por excesso de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (GOULD et al, 2001; PIÑERO et al, 2009; BEHREND; MELIAN, 2013; BEHREND, 2015).

Os cães que apresentam HAC, quando não tratados ou bem controlados, são expostos cronicamente a pulsos de secreção mais elevados e repetidos de cortisol no sangue (provocando sinais compatíveis com hipercortisolemia), o qual é um dos principais hormônios responsáveis pela resposta ao estresse (BEHREND, 2015). Dentre os diversos sintomas associados à hipercortisolemia incluem-se poliúria, polidipsia, polifagia, aumento abdominal (“abdômen pendular”), fraqueza muscular, lesões de pele recorrentes, alopecia (geralmente bilateral não pruriginosa e simétrica no dorso) e ganho de peso (BEHREND; MELIAN, 2013; BEHREND, 2015).

A literatura demonstra que o hipercortisolismo crônico em humanos com SC, ou sob estresse, impacta negativamente em alguns aspectos da função cognitiva, em especial a memória. Estes achados relacionam-se às alterações neuropatológicas no hipocampo (região importante para esta função como também para o aprendizado), ainda que áreas extra-hipocampais também

possam ser afetadas, ocasionando outras alterações cognitivas (MARTIGNONI et al, 1992; STARKMAN et al, 1992; KIRSCHBAUM et al, 1996; FORGET et al, 2000; MICHAUD; FORGET; COHEN, 2009). Alterações comportamentais compatíveis com sinais observados na Síndrome de disfunção cognitiva canina (SDCC) são frequentemente relatadas pelos tutores de cães com HAC, as quais podem ou não estar associadas ao processo de envelhecimento natural, e eventualmente serem exacerbadas pelo efeito do cortisol no sistema nervoso. No campo da medicina veterinária, Notari, Burman e Mills (2015) indicam alterações comportamentais e cognitivas em cães sob corticoterapia, os quais apresentam-se menos lúdicos, menos exploradores no ambiente, mais inquietos, mais medrosos, mais agressivos na presença de comida, além de demonstrarem maior intensidade nos latidos, maior predisposição a hiper-reatividade no geral, maior predisposição a reagir agressivamente quando incomodados e maior propensão a evitar pessoas ou situações incomuns. Ademais, Notari, Burman e Mills (2016) relacionam o histórico de uso de corticosteroide exógeno com problemas comportamentais associados ao medo, à ansiedade e à frustração.

É importante a investigação dos efeitos negativos do HAC no comportamento e na cognição de cães uma vez que tais alterações constantemente prejudicam a relação do tutor com seu cão, podendo este fator ser levado em consideração na análise do risco-benefício de iniciar ou não o tratamento para SC. No entanto, há uma carência de estudos na medicina veterinária sobre os efeitos da hipercortisolemia crônica na cognição de cães e dos sinais cognitivos e comportamentais que podem estar relacionados a esta doença. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o padrão de déficits cognitivos em animais com HAC, indicando quais os sinais mais prevalentes associados à SC e analisando se há diferenças ao padrão observado em cães idosos. Para isto, foi utilizada uma abordagem similar à investigação de SDCC, através da aplicação de um questionário o qual avalia as categorias de sinais resumidas pelo acrônimo em inglês DISHA (*Desorientation, alterations in Interactions, Sleep-wake cycle disturbances, Housesoiling and changes in Activity*) (LANDSBERG; HUNTHAUSEN; ACKERMAN, 2003).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi avaliada a resposta cognitiva de cães diagnosticados com SC nos últimos 12 meses no HCV-UFRGS. Para composição de um grupo controle pareado por idade (podendo esta variar em um ano), sexo e status reprodutivo (castrado ou inteiro), o estudo foi divulgado em redes sociais, captando-se dois controles para cada caso de SC. Este estudo fez parte do projeto “Avaliação do efeito da associação entre selegilina e trilostano no tratamento do hiperadrenocorticismismo canino pituitário-dependente: ensaio clínico randomizado” desenvolvido no serviço de Endocrinologia e Metabologia Veterinária do HCV-UFRGS e foi aprovado pela Comissão de Pesquisa (COMPESQ) da Faculdade de Veterinária da UFRGS, e pelo Comitê de Ética na Utilização de Animais (CEUA) – projeto 31681. Os cães participantes do estudo foram divididos em dois grupos (grupo HAC e controle) segundo condição endocrinológica, excluindo-se do grupo controle animais que apresentassem suspeita de SC, fizessem uso crônico de glicocorticoides ou que houvessem utilizado glicocorticoides no último mês, com histórico de corticoterapia em período curto e esporádico.

A avaliação do grau de cognição dos cães participantes do estudo se deu através da aplicação de um questionário via Formulários *Google* em tutores previamente contatados por telefone, onde era explicada a pesquisa, e feita uma pequena entrevista prévia para detecção de possíveis fatores de exclusão. O questionário foi composto por 33 itens baseados no *checklist* para investigação de sinais de SDCC de Landsberg, Hunthausen e Ackerman (2003) (vide Anexo 1) divididos em nove categorias de sinais que são consideradas na SDCC: (1) Desorientação; (2) Interações sociais; (3) Ciclo de sono-vigília; (4) Eliminação inapropriada; (5) Comportamentos compulsivos; (6) Comportamentos depressivos; (7) Ansiedade; (8) Memória; e (9) Aprendizado. Cada alteração comportamental foi avaliada conforme sua presença ou ausência, e quando presentes, os tutores puderam indicar a intensidade de ocorrência na graduação de zero a três, correspondendo, respectivamente a (0) nunca apresentou a alteração/nada mudou, (1) apresenta pelo menos uma vez no mês, (2) apresenta pelo menos uma vez na semana e (3) apresenta diariamente a alteração. O questionário pode alcançar pontuação mínima de zero e máxima de 96, representando a gravidade da alteração cognitiva do paciente, excluindo-se nesta contagem a categoria aprendizado, cuja avaliação realizou-se separadamente dos demais grupos de sinais. Ainda, foram avaliados o grau de convívio com o animal, graduando-se de zero a três,

equivalentes a, respectivamente, nenhum convívio e convívio diário, bem como a clareza do questionário conforme a opinião dos entrevistados (de confuso, pontuação zero, a muito claro, pontuação três).

Os dados obtidos através das 33 questões pertinentes aos sinais comportamentais no questionário e escore final foram analisados através do teste não-paramétrico de Wilcoxon. Para avaliação das características não comportamentais, isto é, idade dos cães nos grupos, grau de clareza do questionário e grau de convívio do entrevistado com o animal, foi utilizado o teste t pareado. A significância foi estabelecida no valor de $p \leq 0,05$ para todas as análises. Foi utilizada análise de correlação para avaliar a relação dos escores finais com a idade nos diferentes grupos. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa *GraphPad Prism 6.0*.

3 RESULTADOS

Sessenta e quatro animais foram convidados para participar do estudo, no entanto, somente 58 cães foram incluídos na avaliação final. Destes, 19 cães participaram do grupo HAC e 38 do grupo controle, seguindo o pareamento descrito anteriormente. Dos seis cães convidados para a pesquisa que não foram incluídos no total, um foi excluído do grupo controle por não pairar corretamente com a idade desejada, outros dois animais do grupo HAC não confirmaram SC a tempo do final da coleta de dados, um animal veio a óbito no decorrer do estudo, o que causou desconforto ao tutor para responder ao questionário, um dos tutores apresentou dificuldade no envio das respostas, que não puderam ser computadas no sistema, e por fim, um cão do grupo controle apresentou sinais compatíveis com SC na anamnese, e devido a esta suspeita, não alcançou critérios de inclusão do estudo.

3.1 Características não comportamentais

Os cães do grupo controle foram cuidadosamente pareados com o grupo HAC. Sendo assim, não houve diferença significativa entre os grupos para distribuição de idade (grupo controle $11,63 \pm 2,36$ e grupo HAC $11,73 \text{ anos} \pm 2,29$; $p = 0,27$); sexo (ambos os grupos com 78,95% fêmeas e 21,05% machos) e status reprodutivo (ambos os grupos com 89,47% dos animais castrados e 10,53% inteiros). Em relação ao grau de convívio do entrevistado com o

animal não houve diferença entre o grupo HAC e o grupo controle ($p = 0,21$), apresentando, respectivamente, média $2,94 \pm 0,22$ e $2,65 \pm 0,70$, estando a grande maioria dos tutores diariamente com os animais avaliados conforme a graduação de convívio zero a três (equivalentes a nenhum convívio e convívio diário). Quanto à clareza do questionário, o mesmo foi considerado claro a muito claro pelos tutores, os quais podiam avalia-lo de confuso, pontuação zero, a muito claro, pontuação três, obtendo-se a média de avaliação de clareza do grupo HAC de $2,26 \pm 0,54$ e grupo controle de $2,34 \pm 0,48$, não havendo diferença de opinião entre os grupos ($p = 0,21$). As descrições dos resultados das características acima estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados descritivos das características não comportamentais dos cães participantes do estudo.

	Idade (anos)	Sexo	Status reprodutivo	Grau de Convívio	Clareza do questionário
Grupo HAC					
1	9	F	C	3	2
2	14	F	C	3	3
3	9	F	C	2	2
4	11	M	I	3	2
5	9	F	C	3	2
6	12	M	I	3	2
7	10	F	C	3	2
8	13	F	C	3	3
9	14	M	C	3	2
10	14	F	C	3	2
11	8	F	C	3	1
12	15	F	C	3	2
13	13	F	C	3	2
14	10	F	C	3	2
15	14	M	C	3	3
16	8	F	C	3	3
17	13	F	C	3	2
18	13	F	C	3	3
19	14	F	C	3	3
Grupo controle					
1	9	F	C	3	3
2	9	F	C	3	2
3	13	F	C	3	2
4	14	F	C	3	2

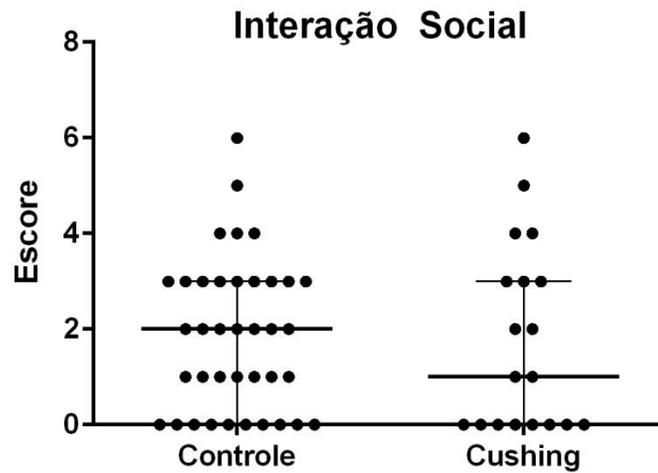
5	9	F	C	1	2
6	8	F	C	3	2
7	10	M	I	3	3
8	10	M	I	3	3
9	9	F	C	3	3
10	9	F	C	3	3
11	11	M	I	3	2
12	11	M	I	3	3
13	10	F	C	3	2
14	10	F	C	2	2
15	13	F	C	3	2
16	12	F	C	3	3
17	14	M	C	3	3
18	14	M	C	3	3
19	13	F	C	1	2
20	14	F	C	1	2
21	8	F	C	3	3
22	9	F	C	3	2
23	15	F	C	3	2
24	16	F	C	3	3
25	13	F	C	3	3
26	14	F	C	3	2
27	10	F	C	3	2
28	10	F	C	3	2
29	15	M	C	2	2
30	13	M	C	3	2
31	9	F	C	3	3
32	8	F	C	3	2
33	12	F	C	1	2
34	13	F	C	3	2
35	13	F	C	3	2
36	13	F	C	1	2
37	15	F	C	3	2
38	14	F	C	2	2

HAC, hiperadrenocorticismo; F, fêmea; M, macho; C, castrado; I, inteiro.

3.2 Desorientação

O escore máximo atingível na categoria fora de 21 pontos através de sete questões. No estudo, o escore obtido variou de zero a 11 no grupo controle, e de zero a 18 no grupo HAC, não havendo diferença significativa ($p = 0,17$) no grau de desorientação na comparação entre cães

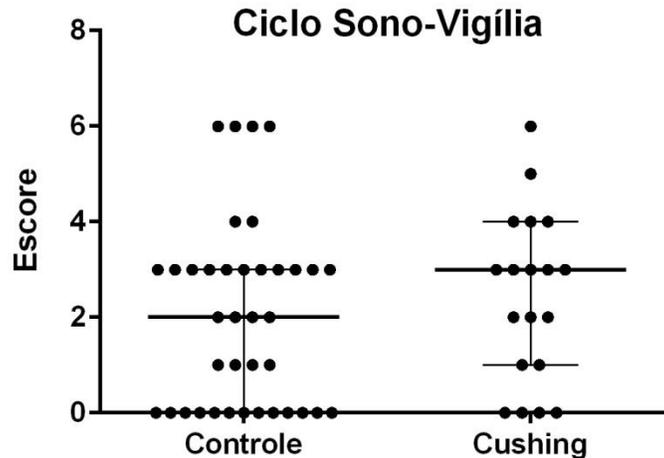
Figura 2. Distribuição dos escores de alteração na interação social nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis.



3.4 Ciclo sono-vigília

Não houve diferença ($p = 0,29$) entre os grupos na comparação do grau de distúrbio do ciclo sono-vigília uma vez que ambos os grupos apresentaram o escore mínimo e máximo possível de se atingir nesta categoria (zero e seis), através de duas questões relacionadas ao ciclo. A Figura 3 apresenta os valores de mediana e intervalos interquartis de cada grupo referentes à distribuição dos escores nesta categoria de sinais.

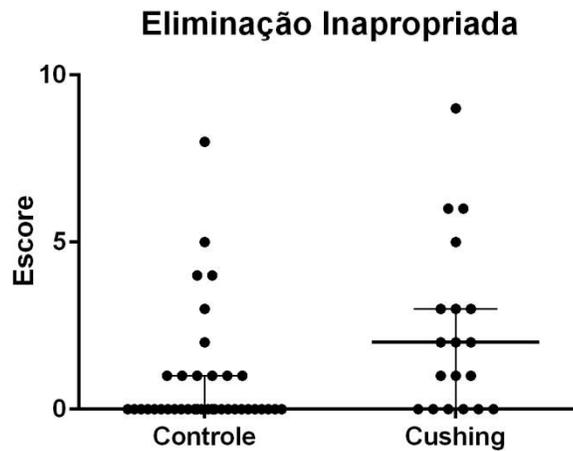
Figura 3. Distribuição dos escores de distúrbio no ciclo sono-vigília nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis.



3.5 Eliminação inapropriada

O escore máximo atingível na categoria fora de 12 pontos, por meio de quatro questões avaliando sinais comportamentais relacionados. Não houve diferença ($p = 0,07$) entre os grupos quando comparados os escores de intensidade de ocorrência de eliminações inapropriadas. O grupo controle apresentou escore mínimo de zero e máximo de oito, enquanto o grupo HAC apresentou escore de zero a nove. A Figura 4 apresenta os valores de mediana e intervalos interquartis de cada grupo referentes à distribuição dos escores.

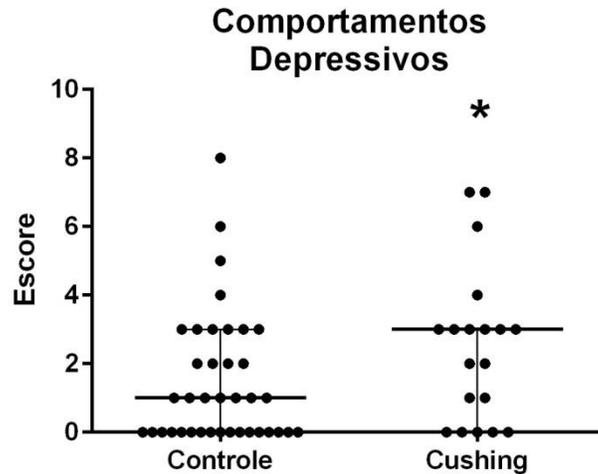
Figura 4. Distribuição dos escores de ocorrência de eliminação inapropriada nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis.



3.6 Comportamentos compulsivos

Com relação à ocorrência de comportamentos compulsivos, os animais do grupo HAC apresentaram escores de zero a nove, sendo 12 o escore máximo alcançável nesta categoria avaliado por quatro questões. Os cães do grupo controle variaram de zero a sete. Houve diferença significativa ($p = 0,04$) entre os grupos estudados, indicando que animais do grupo HAC apresentaram comportamentos compulsivos em maior intensidade que seus controles pareados por idade, sexo e estado gonadal. Na Figura 5 estão representados os valores de mediana e intervalos interquartis obtidos em cada grupo referente à distribuição dos escores nesta categoria de sinais, demonstrando maior ocorrência de comportamentos compulsivos nos animais com HAC.

Figura 6. Distribuição dos escores de ocorrência de comportamentos depressivos nos grupos estudados, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) desta característica entre os grupos, como indicado no gráfico (*).

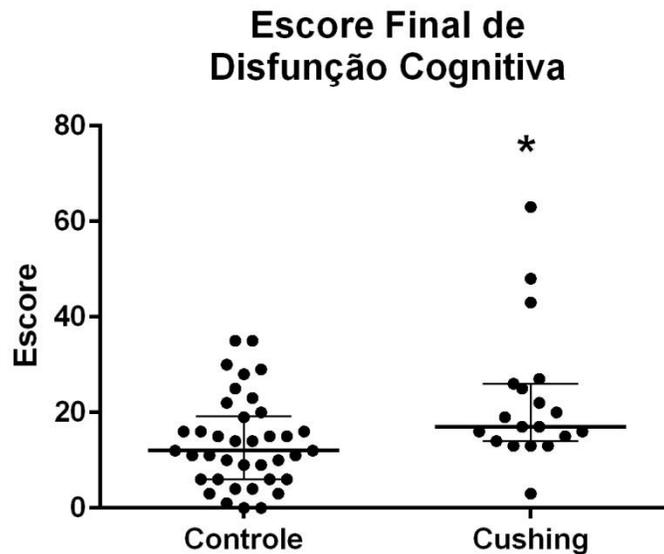


3.8 Ansiedade

Esta característica alcançaria escore máximo de 15 no questionário (cinco questões avaliando intensidade de sinais relacionados), sendo que o grupo controle apresentou escores de zero a 12 (mediana igual a um), ao passo que o grupo HAC variou de zero a nove, com mediana de três. Houve diferença significativa ($p = 0,001$) entre os grupos, demonstrando que os animais com SC avaliados neste estudo apresentaram alterações de comportamento relacionadas à ansiedade de forma mais intensa que animais da mesma faixa etária sem a doença. A Figura 7 representa os valores de mediana e intervalos interquartis obtidos por cada grupo em relação à distribuição dos escores nesta categoria de sinais.

em relação aos seus controles pareados por idade, sexo e estado gonadal. A distribuição dos escores finais, bem como valores de mediana e intervalos interquartis de cada grupo, estão apresentados na Figura 9.

Figura 9. Distribuição dos escores finais dos grupos estudados segundo somatório de escores das categorias de sinais, exceto aprendizado, representados por mediana e intervalos interquartis. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) no grau de alteração cognitiva no geral entre os grupos, como indicado no gráfico (*).



3.12 Correlação do escore final com a idade

Na análise de correlação dos escores finais com a idade dos animais dentro de cada grupo, não se observou correlação significativa entre as duas características em nenhum dos dois grupos (grupo controle $p = 0,05$; grupo HAC $p = 0,46$). Estão apresentados nas Figuras 10 e 11, respectivamente, as correlações do grupo HAC e do grupo controle entre escore final no questionário e idade, com indicação do valor R^2 dos mesmos.

Figura 10. Correlação do escore final dos cães incluídos no grupo HAC com a idade. Não houve correlação significativa ($p = 0,46$) do grau de alteração cognitiva no geral com a idade dos animais estudados.

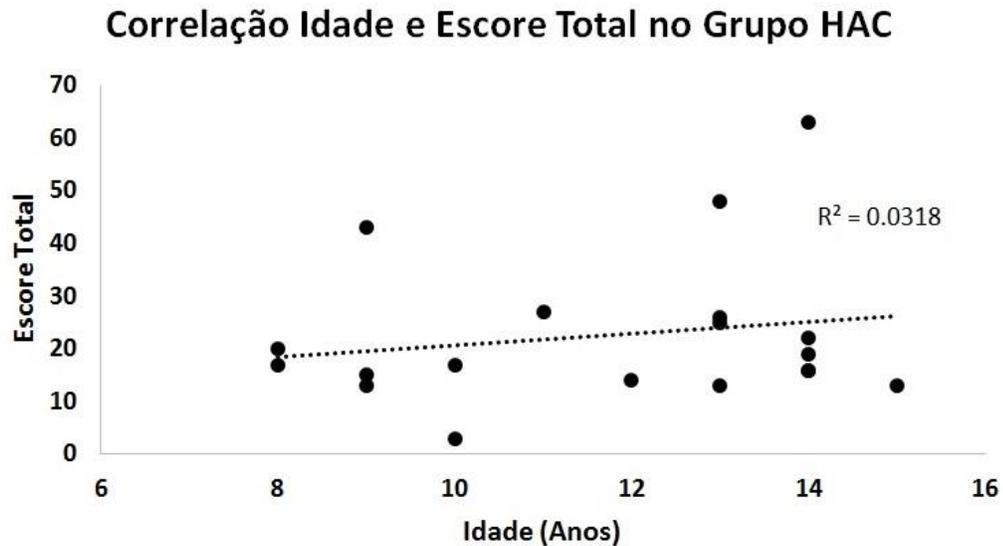
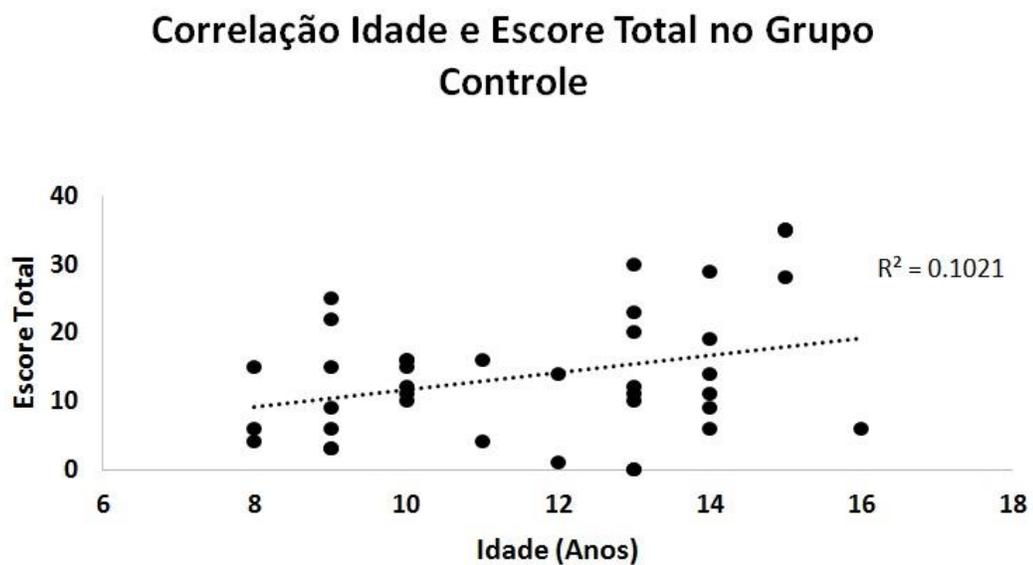


Figura 11. Correlação do escore final dos cães incluídos no grupo controle com a idade. Não houve correlação significativa ($p = 0,05$) do grau de alteração cognitiva no geral com a idade dos animais estudados.



4 DISCUSSÃO

O método de investigação dos sinais comportamentais utilizado pelo presente estudo, obtendo-se os dados a partir de tutores e responsáveis pelo paciente, tem sido proposto e empregado de forma crescente em diversas pesquisas em animais e humanos (e.g. ALMEIDA; CROCCO, 2000; LANDSBERG; HUNTHAUSEN; ACKERMAN, 2003; ROFINA et al, 2006; SALVIN et al, 2011; NOTARI; BURMAN; MILLS, 2015). A partir da avaliação do grau de convívio, verificou-se que em ambos os grupos os entrevistados conviviam diariamente com os seus animais. Como já argumentado por Notari e Mills (2011), os tutores estão em posição de providenciar informações interpretativas sobre o comportamento de seus cães por passarem com eles um tempo considerável. No entanto, há possibilidade de um aumento nos relatos de alterações comportamentais pelos tutores do grupo HAC por estes serem informados no momento de realização do questionário que o estudo visa avaliar alterações comportamentais relacionadas à SC.

Outro possível viés deste estudo é o de seleção. Os controles foram selecionados a partir de tutores que responderam a uma divulgação em redes sociais de pesquisa sobre disfunção cognitiva. O fato dos tutores se candidatarem a participar de uma pesquisa com este tema pode eventualmente refletir que os mesmos já convivem com animais com o problema. Apesar disso, este possível viés não impediu a demonstração de um escore de SDCC maior no grupo HAC. Além disto, alguns tutores foram instruídos a responder lembrando os sinais que seus cães apresentavam anteriormente ao início do tratamento para SC, estando os dados do grupo HAC suscetíveis a viés de memória, apesar de terem sido incluídos casos com diagnóstico relativamente recente da doença.

Os cães, assim como a maioria dos mamíferos, apresentam alterações neuropatológicas relacionadas ao envelhecimento, as quais prejudicam a função cognitiva, tornando a idade um fator de risco para ocorrência de doenças que cursam com disfunções cognitivas e comportamentais como a doença de Alzheimer (DA) em humanos e seu modelo nos cães, a SDCC (AZKONA et al, 2009; LANDSBERG; NICHOL; ARAUJO, 2012). Além da idade, Azkona et al (2009) indicou o sexo feminino, semelhante ao que é observado na DA em mulheres, e a castração, como fatores de riscos para desenvolvimento de alterações cognitivas, demonstrando em seu estudo maior disfunção cognitiva em cadelas com um risco de SDCC duas vezes maior em cadelas e machos castrados quando comparados com cães inteiros. Isto pode ser

relacionado ao efeito neuroprotetor da testosterona, que diminui a progressão dos sinais, esperando-se um efeito semelhante do estrógeno em fêmeas (HART, 2001). Sendo assim, no presente estudo, os cães do grupo HAC e do grupo controle foram pareados em idade, sexo e status gonadal tendo em vista que tais variáveis tem efeito na cognição animal, se fazendo necessário manter os mesmos fatores atuantes entre os grupos para acurácia da comparação. O pareamento do grupo controle baseado nestas características, bem como o emprego de procedimentos estatísticos para amostras pareadas, anulou qualquer interferência possível destas variáveis (idade, sexo, estado gonadal) nos resultados aqui apresentados. Não houve pareamento entre os grupos conforme raça ou porte dos animais, porém Neilson et al (2001) sugere que alterações neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento e responsáveis por alterações comportamentais progridem da mesma forma em cães de pequeno e grande porte, não havendo alteração na interpretação dos resultados da presente pesquisa.

As alterações cognitivas e comportamentais em cães geralmente iniciam a partir dos sete anos de idade (LANDSBERG; ARAUJO, 2005), o que pode explicar a ausência de correlação entre escore final de alteração cognitiva e idade em ambos os grupos, visto que todos os animais participantes no estudo se encontram em idade avançada. Entretanto, Bain et al (2001) e Azkona et al (2009) demonstram que a severidade do grau de disfunção cognitiva está positivamente relacionada com a idade dos animais e que estas alterações são progressivas. Neste caso, é válido destacar que a correlação entre idade e escore final do grupo controle se aproximou da significância. Em contrapartida, a ausência de correlação no grupo HAC, abre a possibilidade de atribuir-se o maior grau de SDCC nestes pacientes à presença de um hipercortisolismo crônico. Landsberg, Nichol e Araujo (2012) sugerem que as alterações comportamentais mais sutis, porém relevantes para análise de cognição e saúde do animal, são menos relatadas pelos tutores em comparação as alterações mais sérias e mais evidentes, cabendo ao médico veterinário clínico fornecer assistência aos tutores e educa-los quanto a estas alterações, como também ser proativo e perguntar sobre tais alterações durante o atendimento de pacientes geriátricos e idosos.

Alterações na memória e aprendizado são mais facilmente reconhecidas em animais que possuem alto nível de treinamento ou por tutores muito perceptivos, porém deve-se levar em consideração que a maioria dos tutores possui dificuldade em reconhecer estas alterações (LANDSBERG; NICHOL; ARAUJO, 2012). Neste caso, a categoria aprendizado foi avaliada em somente 19 cães do estudo (três do grupo HAC e 16 do grupo controle), não havendo um

pareamento adequado entre os grupos, pois, de forma aleatória, o hábito dos tutores de ensinar truques novos aos seus animais não foi proporcional entre os grupos.

Os cães compartilham de alterações neuropatológicas e cognitivas com a DA em humanos, sendo em ambas as doenças os sinais de deficiências na memória iniciais e indicativos precocemente de disfunção cognitiva (STUDZINSKI et al, 2006). Este estudo sugere, a partir dos resultados obtidos na avaliação do grau de disfunção cognitiva relacionado à memória, que animais com HAC apresentam maior déficit de memória na comparação com população de mesma faixa etária não afetada, sendo a categoria avaliada através da habilidade e dificuldade do animal em responder a comandos e realizar truques previamente aprendidos. Este resultado é consistente com estudos em humanos, que indicam alterações de memória relacionadas com os efeitos que a hipercortisolemia causa em especial no hipocampo – local com grande quantidade de receptores para glicocorticoides. No entanto, as avaliações de memória em humanos são muito mais complexas, sendo estas realizadas por meio de diversos testes, e sendo o domínio memória subdividido em diversas categorias como memória visual, verbal e espacial (MARTIGNONI et al, 1992; STARKMAN et al, 1992; KIRSCHBAUM et al, 1996; FORGET et al, 2000; MICHAUD; FORGET; COHEN, 2009). Um viés de aferição importante neste sentido, pode ser devido aos tutores de animais com HAC serem mais cuidadosos e observadores, percebendo mais os déficits em seus animais doentes, em relação à tutores de animais saudáveis. A presença de um diagnóstico de HAC pode eventualmente aumentar o grau de atenção do tutor com seu animal, justificando os resultados aqui observados.

Alterações comportamentais em cães idosos podem ser consequentes de problemas médicos, de disfunção cognitiva e/ou até mesmo de problemas comportamentais na sua essência. Para isto, uma avaliação próxima e geral dos animais deve ser realizada por médicos veterinários afins de diagnosticar a essência do problema. Cabem a estes profissionais o conhecimento e identificação dos sinais comportamentais característicos de cada doença que se confundem e sobrepõem umas com as outras (LANDSBERG; NICHOL; ARAUJO, 2012). Sinais comportamentais podem ser ocasionados por problemas de saúde não especificamente relacionados ao sistema nervoso central ou a função cognitiva. Doenças que cursam com dor e condições desconfortáveis, como, por exemplo, doenças ortopédicas e articulares, levam os cães a se apresentarem mais irritados e com maior medo ao serem manipulados, como também podem

apresentar eliminação em locais não treinados por dificuldade de acesso à área apropriada (LANDSBERG; ARAUJO, 2005; LANDSBERG; NICHOL; ARAUJO, 2012).

No caso da SC, sintomas depressivos fazem parte da característica clínica da doença em humanos e, inclusive, indivíduos com SC apresentam depressão de forma mais severa (SONINO et al, 1998; MICHAUD; FORGET; COHEN, 2009). Portanto, os resultados do estudo para esta categoria em cães corroboram com esta afirmativa (ainda que seja para humanos) apontando que animais com HAC apresentam-se mais depressivos que animais adultos a idosos sem a interferência da SC. Ainda, no presente estudo foi observada maior ocorrência de comportamentos compulsivos e maior ansiedade nos animais com SC comparados aos animais do grupo controle. Entretanto, o apetite dos animais foi um dos itens utilizados para avaliação da ocorrência de comportamentos compulsivos, podendo a polifagia, sinal muito presente em animais com SC, ter influenciado neste resultado.

Nas análises das demais categorias (desorientação, interações sociais, ciclo sono-vigília e eliminação inapropriada) não houve diferenças na gravidade da disfunção entre cães com SC e o resto da população da mesma faixa etária comparada. Contudo, a categoria eliminação inapropriada está sujeita a variação pelo grupo controle por alguns animais não castrados possuírem o hábito de demarcação, como também o grupo HAC possuir a poliúria e eventual periúria como fatores de confusão. Além disto, a polidipsia e a poliúria geralmente apresentadas por cães com SC poderiam ter influenciado no resultado da avaliação do ciclo sono-vigília, aumentando o relato pelos tutores na questão referente a caminhadas do cão durante a noite, visto que estes animais podem levantar durante a noite para ingerir água ou urinar. O estresse, tanto o agudo quanto o crônico, também deve ser considerado um fator de confusão na avaliação de alterações cognitivas e comportamentais em cães, pois esta condição impacta na saúde e no comportamento do animal, principalmente nos animais idosos com comprometimento médico ou que já possuem problemas comportamentais, visto que estes são menos capazes de se adaptar às mudanças (LANDSBERG; NICHOL; ARAUJO, 2012).

O método de captação de animais para o grupo controle, realizado por meio de entrevistas pela *internet*, pode resultar em uma menor detecção dos fatores de exclusão do estudo como também menor detecção de comorbidades que precisariam ser consideradas na interpretação dos resultados, podendo levar a subestimação ou superestimação da prevalência das doenças em cães idosos não afetados com SC. É difícil estabelecer, a partir dos resultados obtidos no estudo, a

extensão da alteração que foi ocasionada pelo hipercortisolismo, pelas comorbidades frequentemente presentes em cães com SC, e até mesmo às condições médicas presentes nos cães do grupo controle. Sendo assim, estudos adicionais devem ser realizados no intuito de comparar os resultados atuais, validando ou refutando-os. Em humanos a pesquisa dos efeitos deletérios da hipercortisolemia associada à SC nos domínios cognitivos está muito mais avançada em relação à medicina veterinária, sendo necessários mais estudos sobre este aspecto. Forget et al (2016) apontou que os efeitos negativos da SC na cognição de humanos persiste por anos após o retorno a níveis adequados de cortisol sérico. Neste trabalho não foi avaliada a persistência dos sinais cognitivos e comportamentais nos animais que iniciaram tratamento para controle da hipercortisolemia, podendo este ser tema para estudos futuros.

5 CONCLUSÕES

Nossos achados sugerem que a exposição crônica a elevados níveis de glicocorticoides em cães adultos e idosos com HAC pode acelerar o processo neurodegenerativo e, desta forma, resultar em alterações cognitivas e comportamentais mais intensas do que as normalmente observadas em indivíduos da mesma faixa etária não afetados pela SC, especialmente aquelas alterações relacionadas à memória, comportamentos compulsivos e depressivos, e ansiedade. Sendo assim, médicos veterinários e tutores devem considerar as alterações comportamentais e cognitivas bem como suas progressões como um fator importante no momento de decisão de tratamento da SC, em razão das consequências não somente no bem-estar do cão, mas na relação entre cão e tutor.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. I.; Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. **Arquivos da Neuro-Psiquiatria**, v.58, p. 292-299, 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2000000200015>. Acesso em: jul. 2017.
- AZKONA, G.; GARCIA-BELENGUER, S.; CHACÓN, G.; ROSADO, B.; LEÓN, M.; PALACIO, J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, p. 87-91, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x/abstract>>. Acesso em: jul. 2017.
- BALBUENO, A. L. A. **Disfunção cognitiva em cães: revisão de literatura**. 2012. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização) – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Rio Grande do Norte, 2012.
- BAIN, M. J.; HART, B. L.; CLIFF, K. D.; RUEHL, W. W. Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, p. 1792-1795, 2001. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2001.218.1792>>. Acesso em: jul. 2017.
- BEHREND, E. N. Canine Hyperadrenocorticism. *In*: FELDMAN, Edward C.; NELSON, Richard W.; REUSCH, Claudia; SCOTT-MONCRIEFF, Catharine J.; BEHREND, Ellen N. **Canine and Feline Endocrinology**. 4. ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 10, p. 377-451.
- BEHREND, E. N.; MELIAN, C. Hyperadrenocorticism in Dogs. *In*: RAND, J. (Ed.) **Clinical Endocrinology of Companion Animals**. 1. ed. Iowa: Wiley-Blackwell, 2013. cap. 5, p. 43-64.
- BRADDOCK, J. A. Medical Treatment of Hyperadrenocorticism in the Dog. **Australian Veterinary Journal**, v. 81. p. 31-33, 2003.
- FORGET, H.; LACROIX, A.; SOMMA, M.; COHEN, H. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 6. p. 20-29, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10761364>>. Acesso em: abr. 22. 2017.
- FORGET, H.; LACROIX, A.; BOURDEAU, I.; COHEN, H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 65, p. 26-33, 2016. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306453015300160>>. Acesso em: jul. 2017.
- GOULD, S. M.; BAINES, E. A.; MANNION, P. A.; EVANS, H.; HERRTAGE, M. E. Use of endogenous ACTH concentration and adrenal ultrasonography to distinguish the cause of canine

hyperadrenocorticism. **Journal of Small Animal Practice**, v. 42, p.113-121, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-5827.2001.tb02007.x/abstract>>. Acesso em: fev. 10. 2017.

HART, B. L. Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, p. 51-56, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/11900975_Effect_of_gonadectomy_on_subsequent_development_of_age-related_cognitive_impairment_in_dogs>. Acesso em: jul. 2017.

KIRSCHBAUM, C.; WOLF, O. T.; MAY, M.; WIPPICH, W.; HELLHAMMER, D. H. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. **Life Sciences**, v. 58, p. 1475-1483, 1996. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002432059600118X?via%3Dihub>>. Acesso em: abr. 2017.

LANDSBERG, G. M.; ARAUJO, J. A.; Behavior problems in geriatric pets. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p. 675-698, 2005. Disponível em: <[http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(04\)00184-6/abstract](http://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(04)00184-6/abstract)>. Acesso em: jul. 2017.

LANDSBERG, G. M.; HUNTHAUSEN, W.; ACKERMAN, L. The effects of aging on the behavior of senior pets. In: _____. **Handbook of behavior problems of the dog and cat**. 2. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003. p. 273.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J. A. Cognitive Dysfunction Syndrome: a disease of canine and feline brain aging. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 42, p. 749-768, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561612000678?via%3Dihub>>. Acesso em: abr. 2017.

MARTIGNONI, E.; COSTA, A.; SINFORIANI, E.; LIUZZI, A.; CHIODINI, P.; MAURI, M.; BONO, G.; NAPPI, G. The brain as a target for adrenocortical steroids: Cognitive implications. **Psychoneuroendocrinology**, v. 17, p. 343–354, 1992. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030645309290040E>>. Acesso em: abr. 2017.

MICHAUD, K.; FORGET, H.; COHEN, H. Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging. **Brain and Cognition**, v. 71, p. 1-8, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027826260900061X>>. Acesso em: abr. 2017.

NEILSON, J. C.; HART, B. L.; CLIFF, K. D.; RUEHL, W. W. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 218, p. 1787–1791, 2001. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2001.218.1787>>. Acesso em: jul. 2017.

NOTARI, L.; MILLS, D. Possible behavioral effects of exogenous corticosteroids on dog behavior: a preliminar investigation. **Journal of Veterinary Behavior**, v.6, p. 321-327, 2011.

Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558787811000311>>. Acesso em: jul. 2017.

NOTARI, L.; BURMAN, O.; MILLS, D. S. Is there a link between treatments with exogenous corticosteroids and dog behaviour problems? **Veterinary Record**, v. 179, p. 462-467, 2016. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/179/18/462.long>>. Acesso em: jul. 2017.

NOTARI, L.; BURMAN, O.; MILLS, D. S. Behavioural changes in dogs treated with corticosteroids. **Physiology & Behavior**, v. 151, p. 609-616, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031938415300950>>. Acesso em jul. 2017.

PIÑEIRO, M. I. R.; BENCHEKROUN, G.; FORNEL-THIBAUD, P. de; MAUREI-GUENEC, C.; GARNIER, F.; ROSENBERG, D. Accuracy of an Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) Immunoluminometric Assay for Differentiating ACTH-Dependent from ACTH-Independent Hyperadrenocorticism in Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p.850-855, 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1939-1676.2009.0328.x/full>>. Acesso em: fev. 10. 2017.

PÖPPL, A. G.; COELHO, I. C.; SILVEIRA, C. A.; MORESCO, M. B.; CARVALHO, G. L. C. Frequency of Endocrinopathies and Characteristics of Affected Dogs and Cats in Southern Brazil (2004-2014). **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre. v. 44:1379, 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/304581074_Frequency_of_Endocrinopathies_and_Characteristics_of_Affected_Dogs_and_Cats_in_Southern_Brazil_2004-2014>. Acesso em: abr. 22. 2017.

ROFINA, J. E.; VAN EDEREN, A. M.; TOUSSAINT, M. J.; SECREVE, M.; VAN DER SPEK, A.; VAN DER MEER, I.; VAN EERDENBURG, F. J.; GRUYS, E. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. **Brain Research**, v. 1069, p. 216-226, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899305016021>>. Acesso em: jul. 2017.

SALVIN, H. E.; MCGREEVY, P. D.; SACHDEV, P. S.; VALENZUELA, M. J. The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): a data-driven and ecologically relevant assessment tool. **The Veterinary Journal**, v. 188, p. 331-336, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023310001644>>. Acesso em: jul. 2017.

SONINO, N.; FAVA, G. A.; RAFFI, A. R.; BOSCARO, M.; FALLO, F. Clinical correlates of major depression in Cushing's disease. **Psychopathology**, v. 31, p. 302-306, 1998. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Pdf/29054>>. Acesso em: jul. 2017.

STARKMAN, M. N.; GEBARSKI, S. S.; BERENT, S.; SCHTEINGART, D. E. Hippocampal Formation Volume, Memory Dysfunction, and Cortisol Levels in Patients with Cushing's Syndrome. **Biological Psychiatry**, v. 32, p. 756-765, 1992. Disponível em: <[http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/0006-3223\(92\)90079-F/pdf](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/0006-3223(92)90079-F/pdf)>. Acesso em: mai. 2017

STUDZINSKI, C. M.; CHRISTIE, L.; ARAUJO, J. A.; BURNHAM, W. M.; HEAD, E.; COTMAN, C. W.; MILGRAM, N. W. Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 86, p. 197-204, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742706000293?via%3Dihub>>. Acesso em: jul. 2017.

ANEXO 1

Questões incluídas no questionário utilizado para avaliação da resposta cognitiva pelo presente estudo baseado no *checklist* de investigação de sinais da SDCC de Landsberg, Hunthausen e Ackerman (2003).

Categoria de sinal comportamental

Desorientação

1. Seu cachorro fica preso atrás de objetos/ não consegue contorná-los?
2. Seu cachorro encara fixamente paredes e/ou chão?
3. Seu cão falha em reconhecer pessoas ou animais familiares?
4. Seu cão tenta passar pelo lado errado da porta e/ou esbarra em portas fechadas ou paredes?
5. Seu cão derruba comida enquanto come e não consegue a achar/pegar novamente?
6. Seu cão apresenta resposta diminuída a estímulos auditivos e visuais? (não responde a sons, por exemplo)
7. Seu cão tem latido mais do que anteriormente latia para estímulos visuais (pessoas, animais, objetos...) ou sonoros?

Interação Social

8. Seu cão apresenta menor interesse em receber carinho ou evita contato?
9. Seu cão está menos receptivo quando você ou outras pessoas chegam em casa?
10. Seu cão está mais carente, necessitando de constante contato?
11. Seu cão está mais agressivo/irritado, menos sociável com outros animais?
12. Seu cão está mais agressivo/irritado com outras pessoas?

Ciclo Sono-vigília

13. Seu cão perambula pela casa durante a noite/madrugada?
14. Seu cão está dormindo mais durante o dia do que antes?

Eliminação inapropriada

15. Seu cão defeca/urina dentro de casa em locais que antes era treinado a não fazer?
16. Seu cão sinaliza quando precisa urinar ou defecar?
17. Seu cão defeca/urina dentro de casa mesmo depois de ter ido à rua?
18. Seu cão defeca/urina na área ou cama onde dorme?

Comportamentos compulsivos

19. Seu cão caminha em casa sem objetivo aparente, como se estivesse “fora de si”?
20. Seu cão lambe ou morde o ar?
21. Seu cão lambe você/familiares ou objetos de casa?
22. Seu cão apresenta maior apetite (come mais/mais rápido)?

Comportamentos depressivos

23. Seu cão apresenta menor interesse na comida ou petiscos?
24. Seu cão tem brincado menos, explorado menos o ambiente e/ou está menos ativo?
25. Seu cão tem apresentado menor cuidado próprio, está menos higiênico (não se limpa/lambe)?

Ansiedade

26. Seu cão vocaliza e/ou apresenta agitação/inquietude?
27. Seu cão apresenta sinais de ansiedade, medo/fobia a estímulos visuais ou auditivos?

28. Seu cão apresenta sinais de ansiedade, medo/fobia de locais específicos?
29. Seu cão apresenta medo/fobia de pessoas?
30. Seu cão fica agitado, late e chora quando você sai (sinais de ansiedade de separação)?

Memória

31. Seu cão apresenta menor habilidade em comparação a quando era jovem para realizar tarefas e comandos?
32. Seu cão apresenta dificuldade em realizar comandos e truques anteriormente aprendidos?

Aprendizado

33. Seu cão apresenta dificuldade em aprender truques novos?