

## **REVISÃO DE LITERATURA: Nutrição em cães como manejo da Síndrome da Disfunção Cognitiva.**

### **RESUMO**

Atualmente os cães apresentam aumento na expectativa de vida e o surgimento de doenças associadas ao envelhecimento são esperadas, como as doenças neurodegenerativas. A chamada Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) é um transtorno neurodegenerativo com sinais clínicos que geram grande impacto na vida desses cães e também de seus tutores. O controle dos sinais clínicos e do avanço da neurodegeneração inclui medicamentos e enriquecimento ambiental mas, associado a isso, a alimentação e nutracêuticos tem sido amplamente utilizada nas doenças neurodegenerativas, não apenas para controle, mas também para prevenção dos sinais neurodegenerativos. A alimentação voltada para SDCC é baseada no uso de micronutrientes antioxidantes, cofatores mitocondriais e triglicerídeos de cadeia média, apontados em vários estudos, na medicina veterinária e humana, na melhoria de prevenção de quadros neurodegenerativos ligados ao envelhecimento. A fisiopatologia da SDCC e o uso da alimentação nesses casos são os principais temas revisados neste artigo.

## **INTRODUÇÃO**

A interação entre animais e humanos está cada vez mais próxima, sendo o cão considerado um membro da família, e esse fator foi significativo para o aumento na qualidade e expectativa de vida. Consultas de rotina, vacinação adequada, manejo e a busca pela nutrição correta são os principais motivos para a crescente longevidade, porém o aparecimento de doenças associadas ao envelhecimento se tornou mais frequente e, mais recentemente, as doenças neurodegenerativas como a Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina (SDCC) têm sido observadas com crescente preocupação (COTMAN et al, 2002; LANDSBERG & ARAUJO, 2005; DIESING, 2014; SCHÜTT et al, 2015), prejudicando a qualidade de vida dos cães e impactando psicologicamente seus tutores, pois os sinais clínicos comportamentais com evolução para possível demência senil prejudica a interação entre tutores e seus cães (NEILSON et al, 2001; COTMAN et al, 2002; SCHÜTT et al, 2015).

A nutrição vem cada vez mais sendo considerada parte do tratamento e profilaxia de diversas doenças neurodegenerativas (MILGRAM et al, 2002; MILGRAM et al, 2006; JOSEPH et al, 2010; OPII & HEAD, 2010; DI CERBO et al, 2017). Foi observado que em países ocidentais a taxa de seres humanos com doença neurodegenerativa era muito superior à de países como Japão, Índia e França, levantando a hipótese de que a diferença da alimentação entre esses povos poderia ser a chave para entender esses dados. O consumo de alimentos como chá verde e peixe no Japão, cúrcuma na Índia e o vinho na França desencadearam pesquisas com componentes ativos desses e outros alimentos como forma de redução no aparecimento de sinais degenerativos.

A abordagem terapêutica dos sinais clínicos é realizada com a inserção do tratamento farmacológico, suplementação alimentar e enriquecimento ambiental (FAHNESTOCK et al, 2012; LANDSBERG et al, 2012; DI CERBO et al, 2017; DEWEY et al, 2019). O presente artigo consiste apenas na revisão relacionada à nutrição para profilaxia e controle de processos neurodegenerativos senis.

## **FISIOPATOLOGIA**

A fisiopatologia da disfunção cognitiva senil é multifatorial e não totalmente esclarecida (DEWEY et al, 2019). Resumidamente, os seguintes fatores estão envolvidos na neurodegeneração por envelhecimento: stress oxidativo com

diminuição de enzimas antioxidantes levando ao acúmulo de radicais livres (COTMAN et al, 2002; HEAD, 2009; SNIGDHA et al, 2012; DEWEY et al, 2019); morte neuronal e neurotransmissão deficiente (principalmente da acetilcolina e dopamina) (INSUA et al, 2010); alteração do metabolismo energético; acúmulo de proteínas desdobradas;  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e proteína TAU (COTMAN et al, 2002; GONZÁLEZ-MARTINEZ et al, 2011); ativação excessiva de receptor NMDA (excitotoxicidade); aumento da atividade da MAO com prejuízo da função dopaminérgica e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (microangiopatia) (BOWEN & HEATH, 2005; UNGVARI et al, 2017; DEWEY et al, 2019).

Na ressonância magnética, a perda de parênquima cerebral com evidência de atrofia cortical, aumento do tamanho ventricular, diminuição do tamanho de aderência intertalâmica, microsangramentos entre outros podem ser observados. (BORRÀS et al, 1999; LANDSBERG et al, 2004; BRIONES et al, 2010; VITE & HEAD, 2014).

O stress oxidativo é um desequilíbrio entre a oxidação e os mecanismos celulares antioxidantes, gerando um excesso de radicais livres (RL) que leva ao dano em membrana celular por peroxidação de lipídeos e dano no DNA e RNA celular (SNIGDHA et al, 2012). A oxidação ocorre naturalmente durante a geração de energia para o próprio metabolismo, porém com o passar do tempo os mecanismos antioxidantes endógenos (como vitamina E, vitamina C, sistema glutatião e enzima superóxido dismutase) diminuem, havendo maior formação dos RL (HEAD, 2009). O cérebro é um órgão particularmente susceptível ao dano oxidativo por ter alta taxa metabólica e baixa concentração de sistemas antioxidantes celulares e possuir alta quantidade de ácidos graxos poli-insaturados, mais susceptíveis à peroxidação lipídica (COTMAN et al, 2002; HEAD, 2009; SOUZA, 2012). O stress oxidativo leva à ativação da cascata inflamatória, o acúmulo de RL aumenta o influxo de Ca para a célula, levando à morte celular e apoptose, sendo considerado o componente inicial das doenças neurodegenerativas (COTMAN et al, 2002; SNIGDHA et al, 2012; DEWEY et al, 2019).

A alteração do metabolismo energético cerebral afeta a utilização da glicose pelas células neuronais, leva à morte neuronal, prejudicando a produção do neurotransmissor acetilcolina (Ach) e dopamina, favorecendo o aparecimento de sinais cognitivos (INSUA et al, 2010; LAW et al, 2018).

O acúmulo de proteínas anormais como proteínas desdobradas, deposição de placas  $\beta$  amiloides, ruptura da proteína TAU (levando a emaranhados neurofibrilares) afetam a neuroplasticidade, levando à morte neuronal, principalmente das células do hipocampo (TURNER et al, 2003; BOWEN & HEATH, 2005; INSUA et al, 2010; DEWEY et al, 2019).

### **SINAIS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO**

Os sinais precoces podem não ser observados ou serem aceitos como velhice (SALVIN et al, 2010). A consequência do envelhecimento sobre o cérebro é caracterizada por apresentar sinais comportamentais que definem a SDCC, entre as mudanças observadas estão apatia, ansiedade, irritação, desorientação, diminuição na interação ou carência excessiva, dificuldade para realizar tarefas rotineiras, perda do comportamento aprendido, alterações no ciclo de vigília-sono, vocalização excessiva, alteração no apetite, urinar e defecar em locais inapropriados, entre outros (NEILSON et al, 2001; LANDSBERG et al, 2011; FAST et al, 2013; DEWEY et al, 2019). O diagnóstico definitivo é a histologia do encéfalo, mas a ressonância magnética demonstra alterações compatíveis com degeneração. Porém, o diagnóstico ante-mortem é por exclusão, utilizando-se exames avançados de imagem, análise de LCR e exclusão de doenças metabólicas (LANDSBERG et al, 2012; OLIVEIRA et al, 2016).

### **PROFILAXIA E TRATAMENTO**

O tratamento da SDCC consiste no uso de medicamentos, enriquecimento ambiental, além do uso de micronutrientes e nutracêuticos como antioxidantes e cofatores mitocondriais e triglicerídeos de cadeia média, que podem diminuir os efeitos deletérios dos radicais livres, reduzir a formação de placas senis, melhorar a neurotransmissão e servir como fonte alternativa de energia para o encéfalo. Entretanto estudos apontam para a nutrição adequada ao longo da vida, antes do aparecimento dos sintomas, como importante profilaxia das doenças degenerativas, além de auxílio no tratamento (COTMAN et al, 2002; MILGRAM et al, 2002; MILGRAM et al, 2006; HEAD, 2009; JOSEPH et al, 2010; OPII&HEAD, 2010; FAHNESTOCK et al, 2012; SNIGDHA et al, 2012; DEWEY et al, 2019).

## **NUTRIÇÃO**

A suplementação alimentar entra em conjunto com os fármacos para auxiliar no tratamento da SDCC, com o objetivo de manter as funções cognitivas e diminuir a morte neuronal (PAN, 2011; FAHNESTOCK et al, 2012; SNIGDHA et al, 2012; DEWEY et al, 2019). Porém, o próprio alimento fornecido pode ser enriquecido com micronutrientes e consiste no próprio manejo nutricional da doença, assim como profilaxia da mesma com uso de alimentos contendo substâncias antioxidantes, ácidos graxos, modificadores do metabolismo (L-carnitina e ácido  $\alpha$  lipóico) e triglicerídeos de cadeia média. Estudos comprovam que as terapias convencionais combinadas com nutrição apresentam melhores resultados com melhora cognitiva e comportamental, aumento da neuroplasticidade, perda neuronal mais lenta, menor risco de demência e redução das placas senis (COTMAN et al, 2002; HEAD, 2009; CAMINS et al, 2010; OPII&HEAD, 2010; RAMIRO-PUIG et al, 2010; LANDSBERG et al, 2011; FAHNESTOCK et al, 2012; DEWEY et al, 2019).

### **Micronutrientes e Antioxidantes (AOX)**

Considerando a fisiopatologia da degeneração, alimentos que possuem vitaminas, ácidos graxos e antioxidantes que atinjam o tecido nervoso podem ser usados na dieta animal com finalidade neuroprotetora (HEAD, 2009; CAMINS et al, 2010; JOSEPH et al, 2010; SEN et al, 2010; SPENCER et al, 2010; FAHNESTOCK et al, 2012; SNIGDHA et al, 2012; DEWEY et al, 2019; EMEME et al, 2019). Diversas rações comerciais já possuem formulações com alguns tipos de cereais e grãos benéficos, frutas vermelhas, cúrcuma, coco e outros componentes considerados benéficos na alimentação.

Antioxidantes são usados com frequência e comprovadamente benéficos na redução dos danos oxidativos que são em parte responsáveis por desencadear um processo degenerativo (HEAD, 2009; RAMIRO-PUIG et al, 2010). Alguns desses elementos mais comumente utilizados são:

**1 - Polifenóis** – considerados potentes antioxidantes e com propriedades anti-inflamatórias, de neuroproteção, quelante de metal, de melhora da neurogênese, além de redução da formação das placas  $\beta$  amiloides (SPENCER et al, 2010; STORY et al, 2012; RAO et al, 2015; MAZZANTI & DI GIACOMO, 2016; DEWEY et al, 2019; EMEME et al, 2019). Ainda há pesquisas sobre doses e formas para

melhor biodisponibilidade desses componentes, mas sabe-se que têm capacidade de atravessar barreira hematoencefálica e atingir níveis adequados no tecido nervoso (MILBURY et al, 2010; RAO et al, 2015; MAZZANTI & DI GIACOMO, 2016). Importante ressaltar que a ação adequada está muito relacionada com quando se inicia o uso, ou seja, o uso precoce na alimentação diária age de forma profilática na redução dos danos oxidativos. Tipos de polifenóis e respectivas fontes: resveratrol (casca da uva vermelha e amendoim); curcumina (cúrcuma); procianidina (coco); catequina (chá verde); antocianinas e proantocianinas (frutas vermelhas) (HOLME et al, 2010; SPENCER et al, 2010; ZHAO et al, 2010).

**2 - Carotenóides** - Protegem ácidos graxos insaturados da oxidação e têm ação anti-inflamatória. Presentes em legumes e frutas como cenoura, mamão, manga, abóbora e outros. (COTMAN et al, 2002; LANDSBERG, 2005; DEWEY et al, 2019).

**3 - Vitaminas do complexo B – Nicotinamida, Riboflavina, Cobalamina, Tiamina e ácido fólico (isoforma de B9)** – a deficiência pode levar a distúrbios neurológicos, porém não há indícios de que a suplementação auxilie no controle dos distúrbios cognitivos, sendo considerado como potencialmente benéfica a suplementação para função neurocognitiva. Dietas pobres em folato levam a maior neurodegeneração no hipocampo. Fonte: frutas, cereais, vegetais e fígado (COTMAN et al, 2002; LANDSBERG, 2005; FUGLESTAD et al, 2010; JOSEPH et al, 2010).

**4 -  $\alpha$ Tocoferol (Vitamina E), ácido ascórbico (Vitamina C) e selênio** – Essenciais para função neurológica normal, mantendo estrutura e função celular. A vitamina E é um dos principais antioxidantes do organismo. Diminui lesão por excitotoxicidade, protege membrana celular contra dano oxidativo/peroxidação lipídica, reverte a distrofia dos neurônios relacionados às placas amiloides. A Vitamina C auxilia a vitamina E a atingir nível celular (COTMAN et al, 2002; LANDSBERG, 2005; SEN et al, 2010; CORY, 2013). Fonte: Alguns cereais como arroz, cevada, aveia e óleo de palma.

Os triglicerídeos de cadeia média (TCM) mantêm os ácidos graxos poli-insaturados nas membranas neuronais e diminuem os níveis de proteína precursora amiloide no córtex parietal (PAN et al, 2010; VASCONCELLOS et al, 2013; PAN et al, 2018). A ação dos TCM ocorre via aumento do metabolismo energético mitocondrial e utilização de corpos cetônicos (ácido  $\beta$  hidroxibutírico;

acetonas e acetoacetato) como fonte de energia, além de propriedades anticonvulsivantes (PAN et al, 2010; LAW et al, 2018; PAN et al, 2018). Fonte: óleo de coco.

Os modificadores do metabolismo como ácido  $\alpha$ -lipóico que auxilia na regeneração de antioxidantes endógenos e L-carnitina que atua na manutenção da função mitocondrial eficiente (produção de energia celular) também podem ser usados como suplementação em rações comerciais para controle dos sinais cognitivos (MACZUREK et al, 2010; SOWELL et al, 2010; DEWEY et al, 2019).

Ácidos graxos poli-insaturados como ômega 3 e ômega 6 ajudam na função normal das células cerebrais (VASCONCELLOS et al, 2013) e o ômega 3 tem papel estrutural no tecido cerebral, especialmente na membrana celular. Apesar do mecanismo não estar totalmente esclarecido, sabe-se que podem afetar a expressão de genes que regulam diferenciação e crescimento celular, reduzir a resposta inflamatória, diminuir a agregação plaquetária, reduzir apoptose em hipocampo e proteger DNA contra dano oxidativo, levando ao aumento da sobrevivência e auxiliando na manutenção da musculatura esquelética, importante nos casos de sarcopenia em pacientes idosos e com disfunção cognitiva (UAUY & DANGOUR, 2010; FREEMAN et al, 2018; MINAGLIA et al, 2019). Fontes: peixe (ácidos graxos de cadeia longa (EPA e DHA) e sementes secas (ácido oleico e linoleico). O consumo prévio leva à diminuição de alterações cognitivas. Apesar de alguns autores, como ERVIN (2013), relatar melhora clínica com o seu uso, estudos parecem não demonstrar resultado após a lesão instalada, sendo sua ação profilática (UAUY & DANGOUR, 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Síndrome da disfunção cognitiva requer uma abordagem multidisciplinar, necessitando de tratamento farmacológico, enriquecimento ambiental, mas também de nutrição e nutracêuticos adequados, estes ainda mais importantes durante a vida do cão com ajustes necessários específicos de acordo com a idade. A redução dos danos causados pelo envelhecimento é, comprovadamente, auxiliada por uma alimentação voltada para esse propósito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borràs, D.; Ferrer, I.; & Pumarola, M. Age-related Changes in the Brain of the Dog. **Veterinary Pathology**, v.36, n.3, p. 202-211, 1999.

Bowen, J.; & Heath, S. Geriatric behavioural issues. In J. Bowen, & S. Heath. **Behaviour Problems in Small Animals**, v.1, p. 59-69, 2005.

Briones, S. F.; Cáceres, D. T.; Jarpa, F. M. Detección de b-Amiloide, proteína TAU hiperfosforilada y ubiquitina por técnica de inmunohistoquímica en cerebros de caninos mayores de 10 años. **International Journal of Morphology**, v.28, n.4, p.1255-1261, 2010.

Camins, A.; Pelegri, C.; Vilaplana, J.; Cristofol, R.; Sanfeliu, C.; Pallàs, M. Sirtuin and Resveratrol. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 329-340, 2010.

Cory, J. Identification and management of cognitive decline in companion animals and the comparisons with Alzheimer disease. **Journal of Veterinary Behavior**, v.8, n.4, p. 291-301, 2013.

Cotman, C. W.; Head, E.; Muggenburg, B. A.; Zicker, S.; Milgram, N. W. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. **Neurobiology of Aging**, v.23, n.5 p. 809-818, 2002.

Dewey, C. W.; Davies, E. S.; Xie, H.; Wakshlag, J. J. Canine Cognitive Dysfunction Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **Vet Clin Small Anim**, v.49, n.3, p. 477-499, 2019.

Di Cerbo, A.; Morales-Medina, J. C.; Palmieri, B.; Pezzuto, F.; Cocco, R.; Flores, G. et al. Functional foods in pet nutrition: Focus on dogs and cats. **Res Vet Sci**, v.112, p. 161-166, 2017.

Diesing, Ulla. Síndrome de disfunção cognitiva canina. 60 f. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Veterinária**, Universidade de Évora, Portugal, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/carme/Desktop/tcc2019/artigo%2006%20Relatório\_versão\_final.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2021.

Ememe, M. U.; Sackey, A. K. B.; Ayo, J. O. Evaluation of Resveratrol Supplementation on Laboratory Animals, Cats, Pigs, Horses, Dogs, Cattle, and Birds. In: Badria, F. A. **Resveratrol: Adding Life to Years, Not Adding Years to Life**, p. 3-21, 2019.

Ervin, J.; Appleton, D. "Canine Brain Ageing & Environmental Enrichment in the Geriatric Patient" **Technical Affairs Veterinarians, Hill's Pet Nutrition**, p. 1-4, 2013.

Fahnestock, M.; Marchese, M.; Head, E.; Pop, V.; Michalski, B.; Milgram, W. N. et al. BDNF increases with behavioral enrichment and an antioxidant diet in the aged dog. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n.3, p. 546-554, 2012.

Fast, R.; Schutt, T.; Toft, N.; Moller, A.; Berendt, A. N. D. M. An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Denmark, v.27, n. 4, p.822-829, 2013.

Freeman, L. Cachexia and Sarcopenia in Companion Animals: An Under-Utilized Natural Animal Model of Human Disease. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle – Rapid Communications**, v.1, n.2, p. 1-17, 2018.

Fuglestad, A. J.; Ramel, S. E.; Georgieff, M. K. Micronutrient Needs of the Developing Brain: Priorities and Assessment. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 93-116, 2010.

González-Martínez, A.; Rosado, B.; Pesini, P.; Suárez, M.; Santamarina, G.; García-Belenguer, S. et al. Plasma  $\beta$ -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. **Exp Gerontol**, v. 46, n.7, p. 590-596, 2011.

Head, E. Oxidative Damage and Cognitive Dysfunction: Antioxidant Treatments to Promote Healthy Brain Aging. **Neurochem Res**, v. 34, p. 670-678, 2009.

Holme, A. L.; Pervaiz, S. Neurohormetic Properties of the Phytochemical Resveratrol. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 309-328, 2010.

Insua, D.; Suárez, M.; Santamarina, G.; Sarasa, M.; Pesini, P. Dogs with canine counterpart of Alzheimer's disease lose noradrenergic neurons. **Neurobiology of Aging**, v. 31, n.4, p. 625-635, 2010.

Joseph, J. A.; Shukitt-Hale, B.; Willis, L. M. Fruits, Nuts, and Brain Aging: Nutritional Interventions Targeting Age-Related Neuronal and Behavioral Deficits. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 179-188, 2010.

Landsberg G. M.; Hunthausen W.; Ackerman L. Problemas comportamentais do cão e do gato. São Paulo: **Roca**, 2 ed, p. 492, 2004.

Landsberg, G. M.; DePorter, T.; Araujo, J. A. Clinical Signs and Management of Anxiety, Sleeplessness, and Cognitive Dysfunction in the Senior Pet. **Vet Clin Small Anim**, v. 41, n.3, p. 565-590, 2011.

Landsberg, G. M.; Araujo, J. A. Behavior Problems in Geriatric Pets. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, North America, v. 35, n. 3, p. 675-698, 2005.

Landsberg, G. M.; Nichol, J.; Araujo, J. A. Cognitive dysfunction syndrome. a disease of canine and feline brain aging. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, North America, v. 42, n. 4, p. 749-768, 2012.

Law, T. H.; Volk, H. A.; Pan, Y.; Zanghi, B.; Want, E. J. Metabolic perturbations associated with the consumption of a ketogenic medium-chain TAG diet in dogs with idiopathic epilepsy. **Br J Nutr**, v.120, n.5, p. 484-490, 2018.

Maczurek, A. E., Krautwald, M.; Steele, M. L.; Hager, K.; Kenklies, M.; Sharman, M.; Martins, R.; Engel, J.; Carlson, D.; Munch, G. Lipoic Acid as a Novel Treatment for Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer's Disease. **Micronutrients and Brain Health**, p. 133-144, 2010.

Mazzanti, G.; Di Giacomo, S. Curcumin and Resveratrol in the Management of Cognitive Disorders: What Is the Clinical Evidence? **Molecules**, v.21, n.9, p. 1243, 2016.

Milbury, P. E. Transport of Flavonoids into the Brain. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 265-280, 2010.

Milgram, N. W.; Siwak-Tapp, C. T.; Araujo, J.; Head, E. Neuroprotective effects of cognitive enrichment. **Ageing Res Rev**, v.5, n.3, p. 354-369, 2006.

Milgram, N. W.; Zicker, S. C.; Head, E.; Muggenburg, B. A.; Murphey, H.; Ikeda-Douglas, C. J. et al. Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canines. **Neurobiology of Aging**, v.23, n.5, p. 737-745, 2002.

Minaglia, C.; Giannotti, C.; Boccardi, V.; Mecocci, P.; Serafini, G.; Odetti, P. et al. Cachexia and advanced dementia. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v. 10, n. 2, p. 263-277, 2019.

Neilson, J. C.; Hart, B. L.; Cliff, K. D.; Ruehl, W. W. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. **JAVMA**, v.218, n.11, p. 1787-1791, 2001.

Oliveira, H. E. V.; Marcasso, R. A.; Arias, M. V. B. Doenças cerebrais no cão idoso. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**, Londrina, v. 14, p. 1-15, 2016.

Opii, W. O.; Head, E. Micronutrient Antioxidants, Cognition, and Neuropathology: A Longitudinal Study in the Canine Model of Human Aging. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 51-58, 2010.

Pan, Y. Enhancing Brain Functions in Senior Dogs: A New Nutritional Approach. **Top Companion Anim Med**, v.26, n.1, p. 10-16, 2011.

Pan, Y.; Landsberg, G.; Mougeot, I.; Kelly, S.; Xu, H.; Bhatnagar, S. et al. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. **Front Nutr**, 5: 127, p. 1-10, 2018.

Pan, Y.; Larson, B.; Araujo, J. A.; Lau, W.; Rivera, C.; Santana, R. et al. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing

effects in aged dogs. **British Journal of Nutrition**, v.103, n.12, p. 1746-1754, 2010.

Ramiro-Puig, E.; Castell, M.; McShea, A.; Perry, G.; Smith, M. A.; Casadesus, G. Food Antioxidants and Alzheimer's Disease. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 41-50, 2010.

Rao, P. P. N.; Mohamed, T.; Teckwani, K.; Tin, G. Curcumin Binding to Beta Amyloid: A Computational Study. **Chem Biol Drug Des**, v.86, n.4, p. 813-820, 2015.

Salvin, H. E.; McGreevy, P. D.; Sachdev, P. S.; Valenzuela, M. J. Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. **Vet J**, v.184, n.3, p. 277-281, 2010.

Schütt, T.; Toft, N.; Berendt, M. Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. **J Vet Intern Med**, v.29, n.6, p. 1569-1577, 2015.

Sen, C. K.; Khanna, S.; Roy, S. Tocotrienol Neuroprotection: The Most Potent Biological Function of All Natural Forms of Vitamin E. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 163-178, 2010.

Snigdha, S.; Astarita, G.; Piomelli, D.; Cotman, C. W. Effects of Diet and Behavioral Enrichment on Free Fatty Acids in the Aged Canine Brain. **Neuroscience**, v.202, p. 326-333, 2012.

Souza, P. P. S. Inquérito sobre os sinais de disfunção cognitiva em felinos. **Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Patologia e Ciências Clínicas**, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro Instituto de Veterinária, Seropédica, 2012.

Sowell, R.A.; Aluise, C.D.; Butterfield, D.A. Acetyl-L-Carnitine and Ferulic Acid Action in Aging and Neurodegenerative Diseases. **Micronutrients and Brain Health**, p. 341-354, 2010.

Spencer, J. P. E.; Vauzour, D.; Vafeiadou, K.; Mateos, A. R. Dietary Flavonoids as Neuroprotective Agents. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 207-224, 2010.

Story, M. M.; Rand, J. S.; Shyan-Norwalt, M.; Mesch, R.; Morton, J. M.; Flickinger, E. A. Effect of Resveratrol Supplementation on the Performance of Dogs in an Eight-Arm Radial Maze. **The Open Nutrition Journal**, v.6, p. 80-88, 2012.

Turner, P. R.; O'Connor, K.; Tate, W.P.; Abraham, W.C. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. **Progress in neurobiology**, v. 70, n. 1, p. 1- 32, 2003.

Uauy, R.; Dangour, A. D. Omega-3 Fatty Acids and Brain Function in Older People. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 365-376, 2010.

Ungvari, Z.; Tarantini, S.; Kirkpatrick, A. C.; Csiszar, A.; Prodan, C. I. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v.312, p. H1128-H1143, 2017.

Vasconcellos, R. S.; Amaral, H. A.; Kuci, C. C.; Moretti, M.; Brunetto, M. A.; & Ramos, D. Disfunção cognitiva em cães idosos: avaliação clínica e estratégias terapêuticas. **Clínica Veterinária**, p. 65, 2013.

Vite, C. H.; Head, E. Aging in the canine and feline brain. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, p. 1113-29, 2014.

Zhao, B. Green Tea Polyphenols Protect Neurons against Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. In: Packer, L.; Sies, H.; Eggersdorfer, M.; Cadenas, E. **Micronutrients and Brain Health**, p. 255-264, 2010.