



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

CRISTIANE FAIERSTEIN TEIXEIRA

**Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e
eletrorretinograma de campo total em cães idosos**

RECIFE

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

CRISTIANE FAIERSTEIN TEIXEIRA

**Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de
campo total em cães idosos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como parte das exigências para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Fabrício Bezerra de Sá.

RECIFE

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

T266u Teixeira, Cristiane Faienstein
Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães idosos /
Cristiane Faienstein Teixeira. - 2020.
117 f. : il.

Orientador: Fabricio Bezerra de Sa.
Inclui referências e anexo(s).

Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em
Biociência Animal, Recife, 2020.

1. Neurodegeneração. 2. Demência. 3. Beta-amilóide. 4. Tomografia computadorizada. I. Sa, Fabricio
Bezerra de, orient. II. Título

CDD 636.089

CRISTIANE FAIERSTEIN TEIXEIRA

**Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em
cães idosos**

Tese final, apresentada a
Universidade Federal Rural de
Pernambuco (UFRPE) como
parte das exigências para
obtenção do título de Doutor.

Recife, _____ de _____ de _____.

MEMBROS TITULARES DA BANCA EXAMINADORA

PhD. Fabricio Bezerra de Sá - UFRPE

PhD. Francisco de Assis Souza -
UFRPE

PhD. Joaquim Evêncio Neto - UFRPE

PhD. José Anchieta de Brito - UPE

PhD. Edbhergue Ventura Costa –
UFRPE

Gostaria de dedicar este trabalho tão somente a Deus, autor da minha vida e da minha fé.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por ter sido agraciada durante todo o meu doutorado e que em todos os momentos atribuiu-me forças, coragem e determinação para concretizar os meus sonhos. A palavra de Deus diz: “Entrega o teu caminho ao Senhor, confia Nele, e tudo Ele fará”. Tinha o sonho de realizar doutorado em meu coração e hoje posso dar toda Honra e Glória ao Senhor por ter me concedido este lindo presente.

Aos meus filhos preciosos Lucca e Isabella (ainda no ventre) e a meu querido marido, companheiro e amigo Diego Andrade Teixeira, pelo constante apoio e por encorajar-me nos instantes de desânimo. Nenhuma palavra seria bastante para exprimir a gratidão que lhe devo por seu carinho e sobretudo, amizade.

Aos meus pais, Roberto Faienstein e Tânia Denise Chagas, aos meus irmãos Tiago Chagas Faienstein e André Chagas Faienstein e a minha avó Consuelo Chagas Moura sou profundamente grata pela vivência partilhada com amor, dedicação e paciência e pelos esforços despendidos ao longo destes anos.

Aos meus sogros Zenildo Morais Teixeira e Evanete Teixeira e aos demais familiares Dayanne Andrade Teixeira, Rodrigo Andrade Teixeira, Rosane Milet Passos Teixeira, Bias Brum, Cristina Brum, Bia Catarine Brum e Eli Azevedo pelo companheirismo, incentivo e pelo apoio constante.

Aos meus novos amigos conquistados durante o doutorado: Elton, Stephannie, Bruno, Karine, Romulo, Robério, Aline, Marina, Taciana, Karol, Usman, Michel e Jéssica Raposo, por compartilharem momentos agradáveis durante este percurso. À todos os professores do Programa Biociência Animal em especial à Valdemiro Silva Júnior, Tatiana Porto e Rinaldo Mota por me introduzirem meandros da prática de docência, pelo carinho e confiança durante o doutorado.

À equipe do meu projeto, começando pelas minhas estagiárias Ana Paula Vieira e Fernanda Guzman, agradeço por toda ajuda e organização das

planilhas; ao pessoal do laboratório de Patologia Clínica, em especial a professora Miriam, Janaína e Antônio por todo o processamento das amostras; ao Dr. Rômulo Nunes pelas aferições da pressão arterial de todos os animais do projeto; ao professor Fabiano pela parceria intelectual e por disponibilizar as tomografias dos animais; à Dra Elayne Cristine pelas ultrassonografias realizadas; à Stephannie Ingrand pela parceria na realização dos Eletroretinogramas e Potencial Visual Evocado. Agradeço a todos por disponibilizarem uma fração de seu tempo, apesar da rotina de trabalho; sem vocês não seria possível concretizar este projeto.

Em especial ao meu orientador Fabricio Bezerra de Sá por me apoiar em todas as decisões, por ter aberto as portas do doutorado e por me revelar o verdadeiro foco do sucesso profissional. Registro aqui minha louvação por tudo que me foi passado com humildade, inteligência e simplicidade.

Aos demais, rendo aqui meu preito de reconhecimento.

“Eu irei adiante de ti, e endireitarei os caminhos tortuosos; quebrarei as portas de bronze, e despedaçarei os ferrolhos de ferro. Dar-te-ei os tesouros escondidos, e as riquezas encobertas, para que saibas que eu sou o Senhor, o Deus de Israel, que te chama pelo teu nome”.

(Isaías 45:2,3)

RESUMO

A disfunção cognitiva canina (DCC) é caracterizada por alterações neurodegenerativas e normalmente começa a ser apresentada com o passar da idade. Esta disfunção canina compartilha semelhanças com a demência humana – doença de Alzheimer. As mudanças relacionadas ao envelhecimento normalmente são progressivas e irreversíveis. O diagnóstico da DCC é realizado principalmente por questionários com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações comportamentais; através da mensuração dos biomarcadores β -amilóide no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tomografia computadorizada. O uso do PVE-F como auxílio ao diagnóstico da DCC ainda é escasso. O fator limitante mais atual em termos de pesquisa em cães com DCC é a ausência de uma ferramenta baseada em evidências para avaliação e monitoramento preciso da evolução clínica ou resposta à terapia. Objetivo: padronizar este exame como uma ferramenta promissora para o diagnóstico de disfunção cognitiva em cães idosos. Material e Métodos: Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados 14 cães no total. Esses animais foram divididos em 3 grupos: Grupo DCC (6 animais com > 8 anos), Grupo Controle 1 (4 animais com > 8 anos) e Grupo Controle 2 (4 animais com < 8 anos). Foi realizado a avaliação da retina através do ERG de campo total e pós retiniana por meio do exame de Potencial Visual Evocado por flashes de luz. Resultados: A média da latência do pico P2 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 31,8ms ($p=4,5$), 34,7ms ($p=3,0$) e 50,4ms ($p=30,6$) respectivamente. Já a média referente a latência do pico P3 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 141,5 ($p=58,7$), 125,5 ($p=55,3$) e 105,9 ($p=25,5$) respectivamente. Conclusão: A utilização do PVE-F deve ser considerada como uma ferramenta útil para avaliar e acompanhar a progressão da DCC.

Palavras-chave: Neurodegeneração; demência; β -amilóide; tomografia computadorizada

ABSTRACT

Canine cognitive dysfunction (CCD) is characterized by neurodegenerative changes and usually begins to appear with age. This canine dysfunction shares similarities with human dementia - Alzheimer's disease. The changes related to aging are usually progressive and irreversible. The diagnosis of CCD is made mainly by questionnaires based on clinical assessment scales on behavioral changes; by measuring β -amyloid biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) and computed tomography. The use of VEP-F as an aid to the diagnosis of CCD is still scarce. The most current limiting factor in terms of research in dogs with CCD is the absence of an evidence-based tool for the assessment and accurate monitoring of clinical evolution or response to therapy. Objective: to standardize this test as a promising tool for the diagnosis of cognitive dysfunction in elderly dogs. Material and Methods: For the development of the study 14 dogs were used in total. These animals were divided into 3 groups: CCD Group (6 animals > 8 years old), Control Group 1 (4 animals > 8 years old) and Control Group 2 (4 animals < 8 years old). Retinal assessment was performed using the full-field and post-retinal ERG by examining the Evoked Visual Potential by flashes of light. Results: The mean P2 peak latency in the CCD groups, Control Group 1 and Control Group 2 was 31.8ms ($p = 4.5$), 34.7ms ($p = 3.0$) and 50.4ms ($p = 30.6$) respectively. The mean for peak P3 latency in the CCD groups, Control Group 1 and Control Group 2 was 141.5 ($p = 58.7$), 125.5 ($p = 55.3$) and 105.9 ($p = 25.5$) respectively. Conclusion: The use of VEP-F should be considered as a useful tool to assess and monitor the progression of CCD.

Keywords: Neurodegeneration; dementia; β -amyloid; computed tomography

SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO.....	16
2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS ESTRUTURAS OCULARES.....	19
2.1.1 Retina.....	20
2.1.2 Quiasma Óptico.....	24
2.1.3 Trato Óptico.....	24
2.1.4 Corpo Geniculado Lateral.....	24
2.1.5 Radiação Óptica.....	24
2.1.6 Córtex Occipital.....	24
2.2 NEUROFTALMOLOGIA VETERINÁRIA.....	25
2.3 ELETROFISIOLOGIA DA VISÃO.....	27
2.3.1 Eletrorretinograma (ERG).....	27
2.3.1.2 Preparação do paciente.....	29
2.3.2 Potencial Visual Evocado (PVE).....	29
2.3.3 Equipamentos.....	30
2.3.3.1 Eletrodos.....	30
2.3.3.2 Cabos de transmissão.....	31
2.3.3.3 Montagem dos eletrodos.....	32
2.3.4 Impedância.....	32
2.3.5 Tipos de Potencial Visual Evocado.....	32
2.3.5.1 Potencial Visual Evocado por padrão reverso (PVE-PR).....	32
2.3.5.2 Potencial Visual Evocado por flashes de luz (PVE-F).....	33
2.3.6 Indicações do Potencial Visual Evocado.....	33
2.4 DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA.....	34
2.4.1 Fisiopatologia.....	34
2.4.2 Apresentação clínica.....	39
2.4.2.1 Anamnese e Diagnóstico precoce.....	39
2.4.2.2 Sinais Clínicos.....	40
2.4.2.3 Diagnóstico Diferencial.....	43
2.4.2.4 Questionários aplicados a rotina clínica.....	44
2.4.2.5 Diagnóstico definitivo.....	44
2.4.2.6 Protocolo Terapêutico.....	45
2.4.2.7 Prognóstico.....	45
3.0 OBJETIVO.....	47
3.1 OBJETIVO GERAL.....	47
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4.0 REFERÊNCIAS.....	48
5.0 CAPÍTULOS COM OS ARTIGOS CONTENDO OS RESULTADOS.....	56
Artigo 1 - Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães com disfunção cognitiva.....	57
Artigo 2 - Estudo comparativo entre a tonometria de rebote e a tonometria de aplanção em cães idosos.....	78
Artigo 3 - Estudo comparativo entre os métodos laboratorial e portátil na análise de glicemia de cães com Disfunção Cognitiva.....	93

6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
7.0 ANEXOS.....	106
ANEXO 1. Ficha clínica utilizada para exame clínico geral dos pacientes.....	106
ANEXO 2. Ficha oftálica utilizada durante o exame oftalmológico dos pacientes.....	108
ANEXO 3. Ficha clínica para avaliação neurológica dos pacientes (adaptado de LORENZ, COATES & KENT, 2011).....	110
ANEXO 4. Questionário aplicado durante a pesquisa (adaptado do estudo de ROFINA et al., 2006).....	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da anatomia do bulbo ocular.....	19
Figura 2. Representação esquemática das camadas da retina.....	21
Figura 3. Representação esquemática da unidade sensorial da retina.....	22
Figura 4. Representação esquemática das vias neurais da visão.....	23
Figura 5. Representação esquemática do Sistema Visual Central.....	25
Figura 6. Representação esquemática do resumo do exame neuroftálmico.....	26
Figura 7. Representação esquemática dos parâmetros do Eletrorretinograma..	28
Figura 8. Representação esquemática do posicionamento e nomenclatura dos eletrodos de acordo com o ISCEV do PVE.....	31

Artigo 1 – Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães com disfunção cognitiva

Figura 1. Medição do tamanho do crânio iniciando pela protuberância occipital até a articulação fronto-nasal.....	65
Figura 2. Posicionamento dos eletrodos no PVE-F, segundo ODOM et al., 2006.....	66
Figura 3. Tomografia Computadorizada do animal 5 (Grupo DCC), Lhasa-apso, fêmea, 15 anos. Observar a relação entre a altura ventricular e a altura do parênquima cerebral ao nível da adesão intertalâmica de 0,33. Espessura de adesão intertalâmica de aproximadamente 2mm.....	69

Figura 4. Tomografia Computadorizada do animal 6 (Grupo DCC), mestiço, macho, 14 anos. Observar a relação entre a altura ventricular e a altura do parênquima cerebral ao nível da adesão intertalâmica de 0,4. Espessura de adesão intertalâmica de 2mm.....69

Artigo 2 – Estudo comparativo entre a tonometria de rebote e a tonometria de aplanção em cães idosos.

Figura 1. Aferição da pressão arterial dos animais do estudo através do método oscilométrico.....82

Figura 2. Ultrassonografia ocular em um cão do estudo.....83

Figura 3. Realização da tonometria de rebote através do Tonovet Plus Icare® nos animais do estudo.....84

Figura 4. Realização da tonometria de aplanção através do Tono-Pen Vet™ nos animais do estudo.....84

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 – Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães com disfunção cognitiva

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo DCC.....	61
Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle 1.....	61
Tabela 3. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle 2.....	61
Tabela 4. Critério para avaliação da Disfunção Cognitiva Canina (Kiatipattanasakul et al., 1996).....	67
Tabela 5. Avaliação de cada animal do Grupo DCC após somatório do questionário adaptado por Rofina et al. (2006).....	67
Tabela 6. Avaliação de cada animal do Grupo Controle 1 após somatório do questionário adaptado por Rofina et al. (2006).....	67
Tabela 7. Avaliação de cada animal do Grupo Controle 2 após somatório do questionário adaptado por Rofina et al. (2006).....	68
Tabela 8. Média referente às latências e amplitudes das ondas a e b nos grupos do estudo.....	70
Tabela 9. Média e desvio padrão (DP) referente aos comprimentos do crânio dos grupos DCC, Grupo Controle 1 (GC1) e Grupo Controle 2 (GC2).....	71
Tabela 10. Média das latências e amplitudes referente aos picos dos grupos DCC, Grupo Controle 1 (GC1) e Grupo Controle 2 (GC2).....	72

Artigo 2 – Estudo comparativo entre a tonometria de rebote e a tonometria de aplanção em cães idosos.

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo de animais idosos.....	81
---	----

Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle.....	81
Tabela 3. Relação entre as sete aferições realizadas no Grupo de animais idosos pelo método oscilométrico, expressas em mmHg.....	85
Tabela 4. Média do Grupo AI referente ao tonômetro de aplanção e rebote.....	86
Tabela 5. Média do Grupo Controle referente ao tonômetro de aplanção e rebote.....	87

Artigo 3 - Estudo comparativo entre os métodos laboratorial e portátil na análise de glicemia de cães com Disfunção Cognitiva

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo DCC.....	96
Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle.....	96
Tabela 3. Critério para avaliação da Disfunção Cognitiva Canina (Kiatipattanasakul et al., 1996).....	98
Tabela 4. Avaliação de cada animal do Grupo DCC após somatório do questionário adaptado por Rofina et al. (2006).....	98
Tabela 5. Avaliação de cada animal do Grupo Controle após somatório do questionário adaptado por Rofina et al. (2006).....	99
Tabela 6. Média das glicemias, expressas em mg/dL referente aos grupos Controle e DCC pelo método laboratorial e portátil.....	100

LISTA DE GRÁFICOS

Artigo 1 – Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães com disfunção cognitiva

Gráfico 1. Comparação das médias referente a cada grupo do estudo no PVE-F e ERG de campo total.....72

Artigo 2 – Estudo comparativo entre a tonometria de rebote e a tonometria de aplanção em cães idosos.

Gráfico 1. Comparação das PAM entre os grupos Controle e Animais Idosos nas sete aferições pelo método oscilométrico.....86

Gráfico 2. Comparação dos valores da PIO média de cães do Grupo Animais Idosos e Grupo AI, expressa em mmHg, aferido com os tonômetros de rebote e de aplanção.....87

Artigo 3 - Estudo comparativo entre os métodos laboratorial e portátil na análise de glicemia de cães com Disfunção Cognitiva

Gráfico 1. Comparação entre a concentração de glicose em mg/dL através do glicosímetro portátil e do método laboratorial nos grupos DCC e Controle.....100

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato *aminotransferase*

cd – Candelas

DCC – Disfunção Cognitiva Canina

DC – Disfunção Cognitiva

ERG – Eletrorretinograma

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

ISCEV – Sociedade Internacional de Eletrofisiologia Clínica da Visão

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

ms – milissegundos

μv – Microvolts

PIO – Pressão intraocular

PVE – Potencial Visual Evocado

PVE-F – Potencial Visual Evocado por Flash de Luz

PVE-PR – Potencial Visual Evocado por Padrão Reverso

SNC – Sistema Nervoso central

SRD – Sem raça definida

TPC – Tempo de perfusão capilar

TSH – Hormônio tireoestimulante

1.0 INTRODUÇÃO

Cães idosos, aqueles com idade superior a 8 anos, desenvolvem de forma espontânea alterações cerebrais neurodegenerativas e comprometimento associado a funções cognitivas (LANDSBERG et al., 2012). A disfunção cognitiva canina (DCC) é caracterizada por alterações comportamentais e normalmente começam a ser apresentadas com o passar da idade. Esta disfunção canina compartilha semelhanças com a demência humana – doença de Alzheimer (LANDSBERG et al., 2012; HEAD, 2013). O diagnóstico da DCC é realizado principalmente por questionários com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações comportamentais dentro de várias categorias, tais como: desorientação, interação social, perturbações do ciclo sono-vigília e mudanças nas atividades (SCHUTT et al., 2015).

Em humanos a doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência. Atualmente seu diagnóstico é baseado em critérios clínicos. No entanto, a mensuração de biomarcadores, é frequentemente realizado para monitoramento do processo da doença (SEPALLA et al., 2010).

O envelhecimento inclui a acumulação progressiva de β -amilóide em placas difusas na vasculatura cerebral. O peptídeo β -amilóide está associado com a destruição das sinapses, conduzindo conseqüentemente com a morte de células nervosas. A deposição de β -amilóide ocorre mais cedo no córtex pré-frontal do cão e depois na região do córtex temporal e occipital, semelhante a relatórios de humanos (GONZALEZ-MARTINEZ et al., 2011).

Os caninos e humanos apresentam lesões contendo β -amilóide com sequência de aminoácidos idênticas – A β 40/42. Em estudos humanos de neurodegeneração, preconiza-se a mensuração deste biomarcador no líquido cefalorraquidiano (LCR). A proporção de A β 40/42 no LCR é um bom preditor da extensão da doença. A diminuição da sua concentração ocorre linearmente com a idade (SEPALLA et al., 2010).

A base neurobiológica para a disfunção cognitiva pode estar relacionada às mudanças estruturais que refletem a neurodegeneração. O envelhecimento e a produção de radicais livres podem conduzir danos oxidativos

às proteínas, lípidos, nucleótidos e que, por sua vez, podem causar disfunção neuronal e morte neuronal consequentemente. Normalmente, a atividade de antioxidantes endógenos equilibra a produção de radicais livres. Contudo, um número de tais mecanismos de proteção começam a falhar com a idade. Assim, com o passar do tempo, os cães exibem disfunção mitocondrial e danos oxidativos, consistente com os seres humanos com alteração neurológica relacionada com a idade (SALVIN et al., 2011).

A tomografia computadorizada permite uma visualização do volume cerebral reduzido com atrofia cortical e atrofia da região do hipocampo, que constitui a área central da memória. A tomografia computadorizada com marcador para β -amilóide indica as regiões de deposição das placas sobre a vasculatura cerebral (SU et al., 1998). Este exame tem como finalidade excluir todas as condições e doenças que possam estar determinando o quadro da demência.

A mensuração da integridade da retina e do nervo óptico é um importante componente no estudo das afecções da via óptica. Com isso, a busca por tecnologias de medida destas estruturas tem se tornado um campo promissor para vários oftalmologistas. O uso do potencial visual evocado (PVE) como auxílio ao diagnóstico das afecções das vias visuais centrais e das neuropatias, na clínica oftálmica veterinária, ainda é escasso (FERREIRA et al., 2015).

O PVE é um método não-invasivo que permite investigar a função e a integridade da via visual a partir da retina até o córtex occipital (FELGUEIRA; GUILHOTO, 2005). É indicado na avaliação de doença desmielinizante e na detecção de lesões pré-quiasmáticas (nervo-óptico) (CHIAPPA; HILL, 1997; EMERSON et al., 2000). Este exame provoca estímulos externos no paciente, através de eletrodos, que geram uma resposta cerebral. O estímulo pode ser visual, auditivo, cognitivo, somatossensitivo ou motor (ALISSON et al., 1984). A resposta é captada, em microvolts (μv), e traduzida em ondas ou gráficos que são analisados paulatinamente até saber, caso haja lesão, qual a sua localização. Existem vários tipos de PVE, porém os mais utilizados em cães são os PVEs por flashes de luz e o PVE por padrão reverso com tabuleiro de xadrez (FERREIRA et al., 2015).

O potencial visual evocado por padrão reverso (PVE-PR) foi desenvolvido devido a necessidade de uma avaliação mais precisa da função visual. É o método mais utilizado em humanos pois apresenta menor variação nas respostas e uma maior sensibilidade nas lesões iniciais (OYAMADA, 2000). Sua interpretação é dada a partir da medição de amplitude e latência das ondas geradas pelo estímulo elétrico. Em baixa frequência temporal de um padrão tabuleiro de xadrez, apresenta menor variabilidade e maior sensibilidade em detectar anormalidades na investigação clínica das vias visuais, sendo o método mais útil para avaliar a transmissão destes estímulos da retina até o córtex occipital (TUMAS; SAKAMOTO, 1995; FUHR et al., 2001).

O PVE por flashes de luz (PVE-F) é realizado mediante estímulos luminosos não estruturados em uma cúpula de campo total (SACAI et al., 2003). Este método fornece informações similares aos outros sem sequer cooperação do paciente (STRAIN et al., 1986).

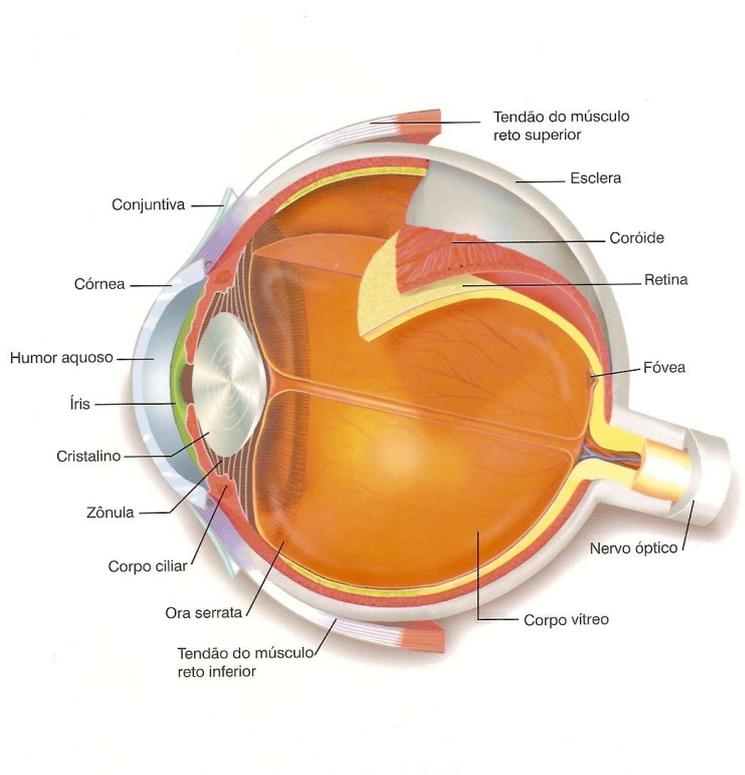
O cão idoso naturalmente desenvolve um declínio cognitivo (incluindo a aprendizagem e memória), mas também apresenta variabilidade individual semelhante à humana no processo de envelhecimento. Os cães com disfunção cognitiva apresentam alterações comportamentais que são comumente observadas pelo proprietário. O PVE é um método não-invasivo que permite investigar a função e a integridade da via visual a partir da retina até o córtex occipital e pode auxiliar no diagnóstico de alterações cognitivas. Em humanos submetidos ao PVE, foi observado no gráfico um aumento da latência na onda P2 antes mesmo de apresentarem sinais de demência (HARDING et al., 1985; PHILPOT et al., 1990). O cão idoso mostra similaridade ao envelhecimento humano, tornando-os particularmente úteis para os estudos de terapias que podem ser traduzidos em ensaios clínicos humanos. Devido à escassez de estudos na área, o presente trabalho tem como objetivo realizar um protocolo de potencial visual evocado por flashes de luz (PVE-F) em cães com disfunção cognitiva e analisar se existe algum dado que demonstre alteração neurodegenerativa.

2.0 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS ESTRUTURAS OCULARES

O bulbo ocular é formado por três túnicas e nelas estão contidas diversas estruturas. A túnica fibrosa é composta pela córnea e esclera; a túnica vascular é composta pela íris, corpo ciliar e coroide, conhecida como úvea, e a túnica nervosa é composta pela retina e nervo óptico (Figura 1) (MONTIANI, 2010).

Figura 1. Representação esquemática da anatomia do bulbo ocular.



Fonte: <http://aneste.org/anatomia-do-bulbo-ocular-e-anexos.html>

Compondo a túnica vascular ou média, a íris é a estrutura responsável por controlar a quantidade de luz que entra no olho por meio da abertura pupilar. Ela separa a câmara anterior da câmara posterior (GUM et al., 1999). A coroide, situada entre a esclera e a retina é um tecido vascular pigmentado, responsável pelo suporte metabólico dos cones e bastonetes da retina (MONTIANI, 2010). O

corpo ciliar situa-se atrás da íris, possui junções firmes (“tight junctions”), que formam a barreira hemato-aquosa e é composto por 19 processos ciliares, responsáveis pela produção de humor aquoso (GUM et al., 1999). O humor aquoso é um fluido transparente ultrafiltrado do plasma, que preenche as câmaras anterior, posterior e o espaço pupilar (van der WOERDT, 2001). Seu fluxo direciona-se da câmara posterior (região situada entre a face posterior da íris até a cápsula anterior do cristalino) para a câmara anterior (região situada entre córnea e íris), passando pelo espaço pupilar e sendo drenado, em sua maior parte, pelo ângulo iridotrabeculocorneano (FALCÃO, 2008; MONTIANI, 2010).

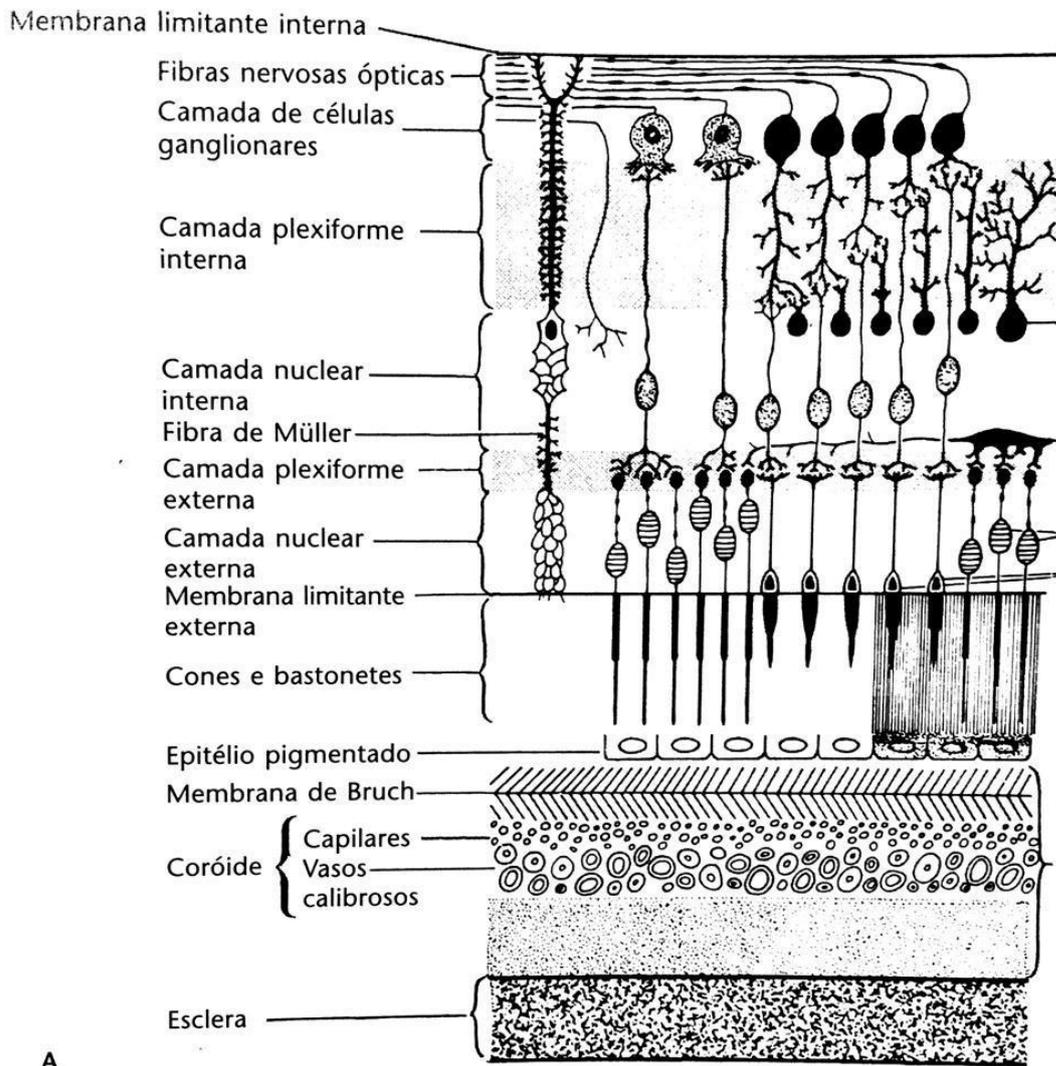
2.1.1 Retina

A retina, integrante da túnica nervosa, é uma estrutura localizada no seguimento posterior do olho. Ela é formada por uma fina camada de células nervosas conectadas, incluindo os fotorreceptores – cones e bastonetes, que convertem a luz em impulsos elétricos (DANTAS, 2010).

Os cones e bastonetes possuem funções diferentes. A função básica dos bastonetes é a visão periférica e em baixa iluminação (escotópica), ou seja, à noite. Não permitem uma discriminação visual detalhada e localizam-se em maior número na retina periférica. Os cones são responsáveis pela alta discriminação visual e funcionam predominantemente sob intensa iluminação (visão fotópica). Estão presentes em maior concentração na área da retina central, temporal ao disco óptico. A visão em cores é decorrente da ação de pigmentos contidos nos cones. Na oftalmologia humana, os cones são considerados elementos sensoriais dominantes na retina, logo são incessantemente estudados. (OSTERBERG, 1935; BRUESCH, AREY, 1942; SANDERS, 1974; SLATTER, 2005; DANTAS, 2010).

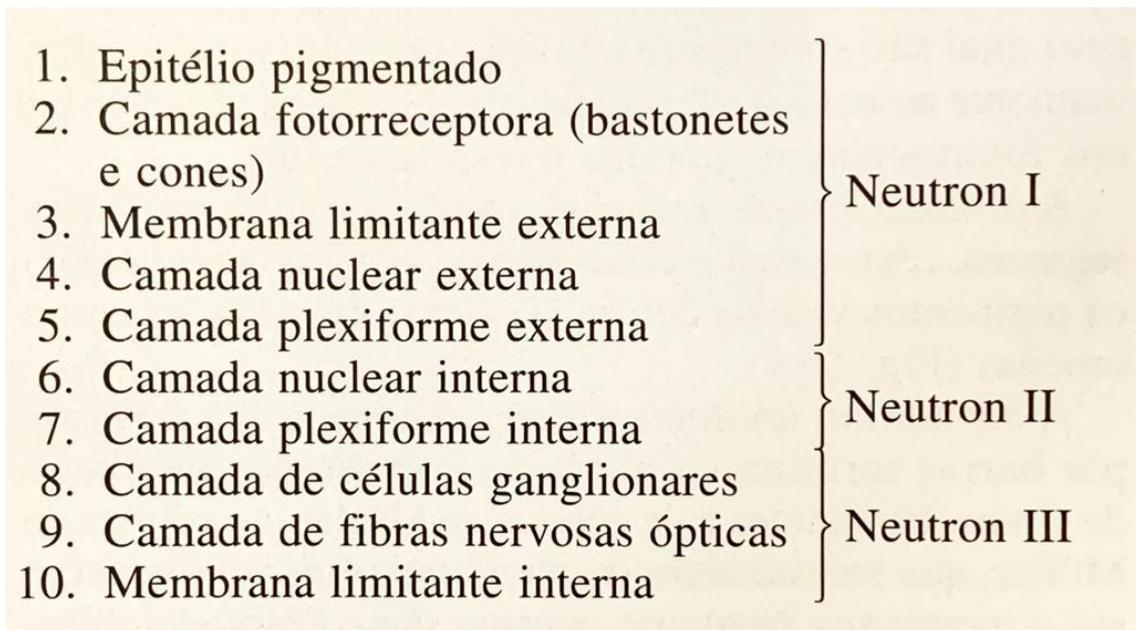
A retina se estende, periféricamente, do nervo óptico até a *ora serrata*. Compreende dez camadas, do exterior em direção ao centro do vítreo (Figura 2) (SLATTER, 2005). Consiste em uma unidade sensorial de três neurônios (Figura 3) (DANTAS, 2010).

Figura 2. Representação esquemática das camadas da retina.



Fonte: Fundamentos de Oftalmologia Veterinária, Slatter, 2005.

Figura 3. Representação esquemática da unidade sensorial da retina.



Fonte: Fundamentos de Oftalmologia Veterinária, Slatter, 2005.

Os fotorreceptores (cones e bastonetes) constituem o primeiro neurônio da retina. Essa camada é avascular e depende completamente do suporte nutritivo da coroide. Eles iniciam o impulso elétrico através de uma reação fotoquímica; os bastonetes possuem um pigmento chamado rodopsina, uma glicoproteína termolábil, que ao ser estimulada pela luz, dissocia-se dando origem a opsina e um carotenóide (aldeídos da vitamina A). Estes desencadeiam sinais neurais através de alterações do potencial elétrico celular que serão transmitidos por ondas de despolarização, seguidas de repolarização das membranas dos axônios (BICAS, 1997; SAMUELSON, 1999; LUSTOZA, 2008).

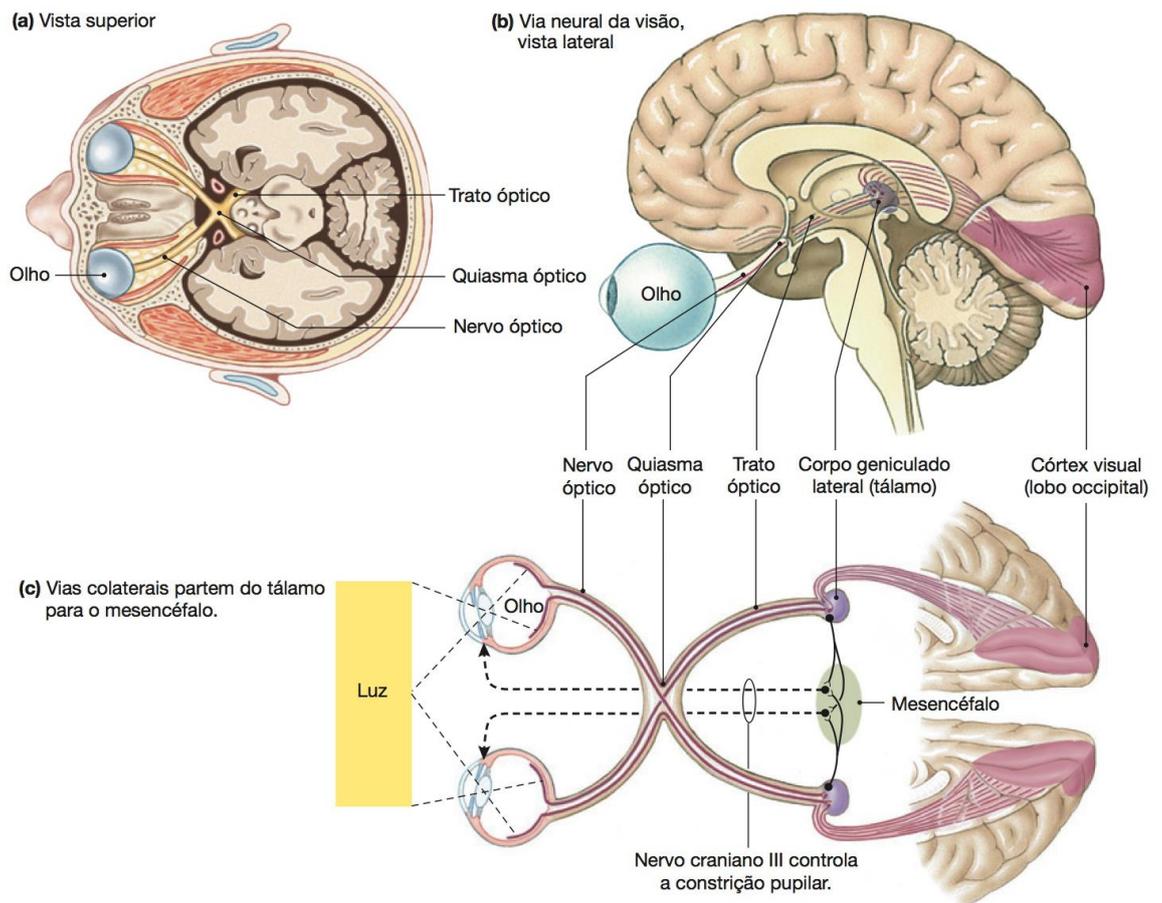
O segundo neurônio é formado pelas células bipolares e estão localizadas na camada nuclear interna. Estas células situam-se entre os fotorreceptores e as células ganglionares (terceiro neurônio) (SLATTER, 2005).

As células ganglionares formam o terceiro neurônio. Apresentam dendritos na camada plexiforme interna e seus axônios na camada de fibras. Possuem diferenciação em sua estrutura. Segundo estudos pioneiros de Hartline (1930), as células ganglionares podem produzir potenciais de ação no momento em que há estimulação do seu campo receptor. Essas respostas podem ser

classificadas em: on, off e on-off. Em animais primatas a resposta on foi identificada em pequenos comprimentos de onda; já a resposta off para grandes comprimentos de onda (KUFFLER, 1953; HUBEL; WIESEL, 1960; HUBEL, 1963; DANTAS, 2010).

Os axônios das células bipolares enviam a transmissão aos processos dendríticos das células ganglionares. Os axônios das células ganglionares cursam ininterruptamente através de camadas de fibras nervosas da retina, do nervo óptico, do quiasma óptico e trato óptico, até o corpo geniculado lateral (Figura 4). A radiação óptica é derivada do quarto neurônio, cujo núcleo está no corpo geniculado lateral e vai terminar no córtex occipital (SLATTER, 2005).

Figura 4. Representação esquemática das vias neurais da visão.



Fonte: <http://arquivobioqui.blogspot.com/2015/11/vias-neurais-da-visao-e-o-reflexo.html>

2.1.2 Quiasma Óptico

O quiasma óptico é formado pela decussação dos nervos ópticos de ambos os olhos. Este se conecta cranialmente com as artérias cerebrais anteriores e com a artéria carótida interna lateralmente (SLATTER, 2005; DANTAS, 2010).

2.1.3 Trato Óptico

Após o quiasma óptico, surge o trato óptico que por sua vez, possui fibras provenientes da hemirretina temporal ipsilateral e da hemirretina nasal contralateral. O estímulo visual de um hemicampo é processado no corpo geniculado lateral e córtex visual contralateral (SLATTER, 2005; DANTAS, 2010).

2.1.4 Corpo Geniculado Lateral

O corpo geniculado lateral esquerdo recebe as fibras provenientes da hemirretina direita enquanto o corpo geniculado lateral direito recebe as fibras da hemirretina esquerda. A percepção visual é derivada do feixe de fibras do trato óptico que se projeta para o corpo geniculado lateral (SLATTER, 2005; DANTAS, 2010).

2.1.5 Radiação Óptica

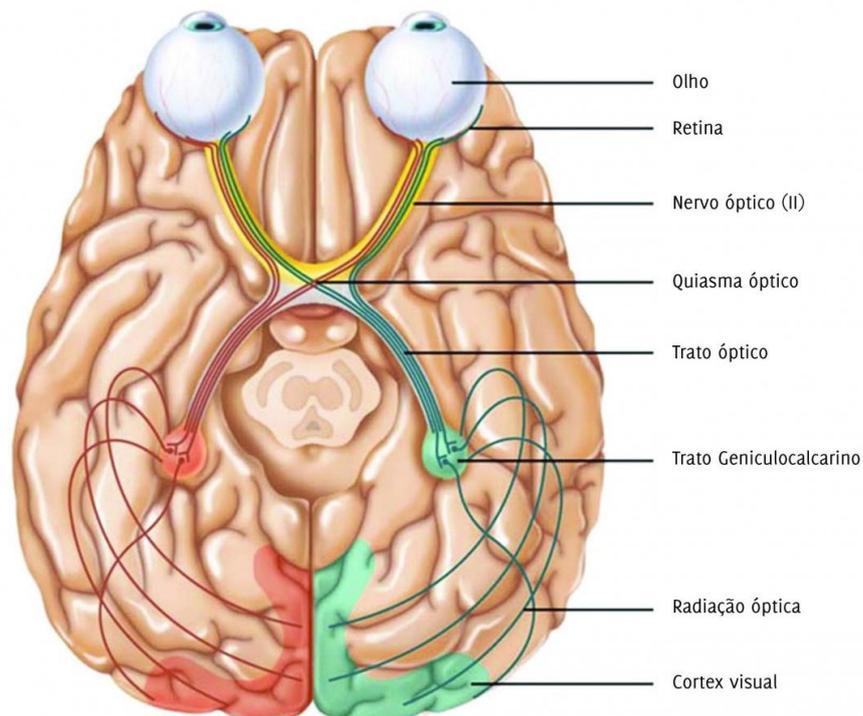
O corpo geniculado lateral estende suas fibras para o córtex visual através das radiações ópticas, também conhecidas como trato geniculocalcarino. As radiações ópticas permeia o lobo parietal com intuito de chegar ao córtex visual no lobo occipital (SLATTER, 2005; DANTAS, 2010).

2.1.6 Córtex Occipital

O córtex visual primário localiza-se na superfície medial do lobo occipital. É nesta região, área 17 de Brodmann, que terminam as fibras de cada

hemirretina (DANTAS, 1995). As áreas visuais secundárias localizam-se nas áreas 18 e 19 de Brodmann, ao redor da área 17. O hemisfério direito está relacionado a vias visuais do lado temporal direito e nasal esquerdo, logo a área visual de um hemisfério cerebral é responsável pelos campos homônimos e contralaterais. É nesta região que acontece a percepção visual (BICAS, 1997; LUSTOZA, 2008).

Figura 5. Representação esquemática do Sistema Visual Central.



Fonte: <http://www.cmsatisloh.com.br/en/entendendo-a-visao-via-optica-e-cortex-visual/>

2.2 NEUROFTALMOLOGIA VETERINÁRIA

O sistema visual sensorial (retina ao córtex occipital), sistema nervoso autônomo (função pupilar e produção lacrimal), sistema oculomotor (controle neural das pálpebras) e o sistema sensorial somático trigêmico (sensação de dor), integram um sistema neurológico completo. Afecções oculares podem desencadear quaisquer alterações em um desses sistemas (LUSTOZA, 2008).

A integração neural das vias visuais permite a habilidade de perceber a luz e movimento. Outros aspectos básicos da visão incluem a detecção de cores, discriminação de formas, perspectiva visual, campo visual e acuidade visual. Em conjunto, determinam a qualidade da experiência visual de cada espécie (SLATTER, 2008).

A avaliação dos pares de nervos cranianos é de suma importância no exame neuroftálmico (Figura 6). Os seguintes nervos são importantes em relação à função ocular: nervo óptico (II par), nervo oculomotor (III par), nervo troclear (IV par), nervo trigêmeo (V par), nervo abducente (VI par) e nervo facial (VII par) (SLATTER, 2005).

Figura 6. Representação esquemática do resumo do exame neuroftálmico.

Teste ou observação	Componentes nervosos
Resposta à ameaça	II nervo craniano – via visual central – VII nervo craniano (cerebelo)
Tamanho das pupilas	II e III nervos cranianos simpáticos, diencéfalo–mesencéfalo
Reflexo pupilar à luz	Doença ocular (cerebelo) II nervo craniano – núcleos pré-tectais – III nervo craniano
Pálpebras (tamanho da fissura)	I e II nervos cranianos simpáticos, VII nervo craniano Atrofia do músculo mastigatório (cerebelo)
Terceira pálpebra	Simpáticos Atrofia do músculo mastigatório (cerebelo)
Posição dos olhos	III, IV e VI nervos cranianos, sistema vestibular Órbita
Nistagmo normal	VIII nervo craniano – tronco cerebral – III e VI nervos cranianos
Nistagmo anormal	Sistema vestibular Congênito – Sistema visual
Reflexo palpebral	V – VII nervos cranianos

Fonte: Fundamentos de Oftalmologia Veterinária, Slatter, p. 494, 2005.

O exame do bulbo ocular e seus anexos é um dos elementos principais do exame do sistema nervoso de um animal. A via visual central compreende uma

significativa porção do prosencéfalo e muitos nervos cranianos estão envolvidos na inervação dessas estruturas (SLATTER, 2008).

No exame clínico oftalmológico de rotina, são incorporados alguns exames para auxílio ao diagnóstico neurooftálmico, tais como: resposta à ameaça, teste da bola de algodão, ofuscamento, reação visual de posicionamento postural, reflexo pupilar direto e consensual, avaliação do tamanho pupilar e reflexo palpebral. A resposta à ameaça é o teste mais confiável para avaliação da visão (SLATTER, 2005).

2.3 ELETROFISIOLOGIA DA VISÃO

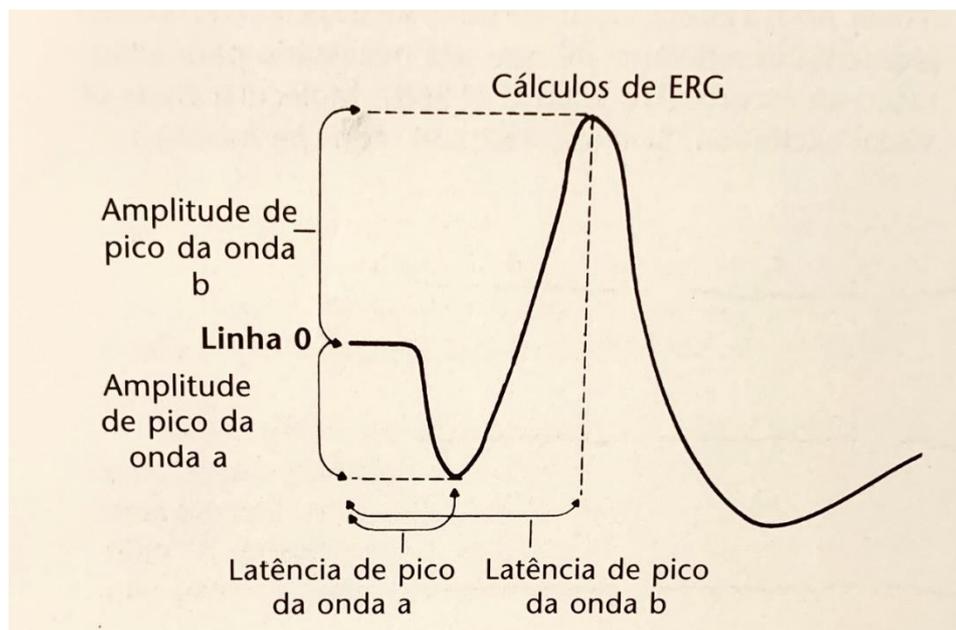
Os exames eletrofisiológicos são bastante úteis no auxílio ao diagnóstico, porém devem ser realizados após uma história clínica detalhada, uma anamnese e exame oftalmológico minucioso.

2.3.1 Eletrorretinograma (ERG)

É o exame que avalia a atividade elétrica da retina após uma estimulação por luz. Esse estímulo pode ser estruturado (padrão, com um tabuleiro de xadrez onde quadrados brancos e pretos que se alternam) ou não estruturado (luz). Considerando que as vias visuais estejam íntegras, o ERG é utilizado para acessar e avaliar a função retiniana. O exame é indicado mesmo que o animal apresente alguma opacidade corneana ou catarata, pois a luz é capaz de atingir a retina e gerar uma resposta. É um processo complexo pobremente compreendido apesar dos avanços da oftalmologia. A teoria mais convincente defende que as partes das ondas do ERG relacionam as diferentes estruturas da retina (por exemplo, onda a para bastonetes e cones, onda b para a camada nuclear interna e onda c para o epitélio pigmentado). Segundo Dantas (2010) o eletrorretinograma pode determinar uma resposta em massa de toda a retina à luz. Esta pode diferenciar qualquer tipo de alteração em cones e bastonetes. Caso haja defeitos em outras camadas da retina, deve-se recorrer a microscopia eletrônica (FAHLE; BACH, 2006; GELATT, 2013).

Para realização do ERG necessita-se de operadores treinados e um equipamento sofisticado para interpretação dos resultados. A amplitude das ondas 'a' e 'b' e a latência das ondas 'a' e 'b' são os parâmetros avaliados no eletrorretinograma (Figura 7) (FAHLE; BACH, 2006).

Figura 7. Representação esquemática dos parâmetros do Eletrorretinograma.



Fonte: Fundamentos de Oftalmologia Veterinária, Slatter, 2005.

Os fotorreceptores geram a onda córneo-negativa. No traçado eletrorretinográfico aparece como a primeira deflexão. Mesmo utilizando um estímulo forte, seu tempo de latência é bastante curto (DANTAS, 2010).

A camada de células bipolares e células de Muller geram a onda 'b' córneo-positiva. É considerada um componente primordial na leitura do eletrorretinograma. Sua amplitude é mensurada do ponto mais baixo da deflexão da onda 'a' até o ponto mais elevado da deflexão da onda 'b'. A latência está intimamente relacionada com a intensidade do estímulo (SLATTER, 2005).

O epitélio pigmentado gera a onda 'c' córneo-positiva. Durante a análise dos gráficos eletrorretinográficos é levado em consideração a leitura das amplitudes em microvolts (μV) e as latências em milissegundos (ms), englobando a morfologia das ondas (DANTAS, 2010).

Para se obter uma resposta exclusiva dos cones, adapta-se a retina ao claro (condição fotópica) e a estimula com um flicker superior a 25Hz (usualmente de 30Hz). Para avaliar principalmente a função dos cones (apesar dos bastonetes terem uma pequena participação) um estímulo branco pode ser utilizado (SLATTER, 2005; FAHLE; BACH, 2006).

Os exames complementares representam 15% no auxílio ao diagnóstico (FEITOSA, 2014). Mesmo depois de uma anamnese detalhada e um exame oftálmico criterioso, é comum o oftalmologista não conseguir chegar a um diagnóstico; nestes casos esse exame deve ser considerado. Além do auxílio em pacientes com baixa acuidade visual ou com exame de fundo de olho aparentemente normal, o ERG pode ser utilizado com intuito de obter um diagnóstico precoce de muitas enfermidades.

2.3.1.2 Preparação do paciente

Primeiramente o paciente deve estar tranquilo. Segundo o protocolo do ISCEV, a pupila deve estar em seu tamanho máximo na hora do exame; para isso deve ser utilizado um midriático (MARMOR et al., 2006). Pacientes com ângulo fechado devem ser cuidadosamente acompanhados.

O exame é dividido em duas fases: uma de adaptação ao claro (fotópica) e uma adaptação ao escuro (escotópica). Geralmente se inicia o exame com a fase escotópica.

2.3.2 Potencial Visual Evocado (PVE)

O termo “potenciais evocados” é usado para designar as respostas elétricas geradas no sistema nervoso central (SNC) quando uma via sensorial é estimulada. Através destas respostas é possível investigar a integridade e o funcionamento das vias neurais (SLATTER, 2008; DANTAS, 2010).

É considerado um exame objetivo e não invasivo, que avalia quantitativamente os resultados. Para que esses resultados sejam discutidos em

diferentes espécies, é necessário que haja uma padronização do procedimento, incluindo o equipamento, estímulos, a montagem e interpretação (DANTAS, 2010).

Os estudos permitem inferir que os potenciais evocados podem investigar os sistemas visuais, auditivos e somatossensoriais. Entre estes, o Potencial Visual Evocado (PVE) é o mais utilizado. Este exame é capaz de investigar a integridade do nervo óptico, e as estruturas corticais e subcorticais da via visual (SLATTER, 2008).

Nas duas últimas décadas foram desenvolvidos e atualizados protocolos para utilização clínica dos potenciais evocados pela Sociedade Americana de Eletroencefalografia e a Sociedade Internacional para Eletrofisiologia Clínica da Visão (ISCEV), (ODOM et al., 2006).

Para comparação quantitativa do resultado, foi desenvolvido pelo ISCEV um consenso sobre níveis estatísticos aceitáveis. Essa uniformização tinha como objetivo buscar uma aplicabilidade dos resultados obtidos no estudo e compará-los com uma população normal. Entretanto, uma correlação estatística numérica não significa necessariamente uma aplicabilidade clínica, e outros parâmetros devem ser realizados em conjunto. Atualmente, surgiram modernos sistemas de computadores capazes de permitir o aumento contínuo na qualidade e eficiência deste exame. A padronização do potencial visual evocado tem sido uma grande expectativa na oftalmologia, pois através deste, podemos avaliar o desempenho do nervo óptico sobre o córtex occipital. O intuito dos estudos é desenvolver uma medida objetiva do campo visual (ODOM et al., 2006; SLATTER, 2008)

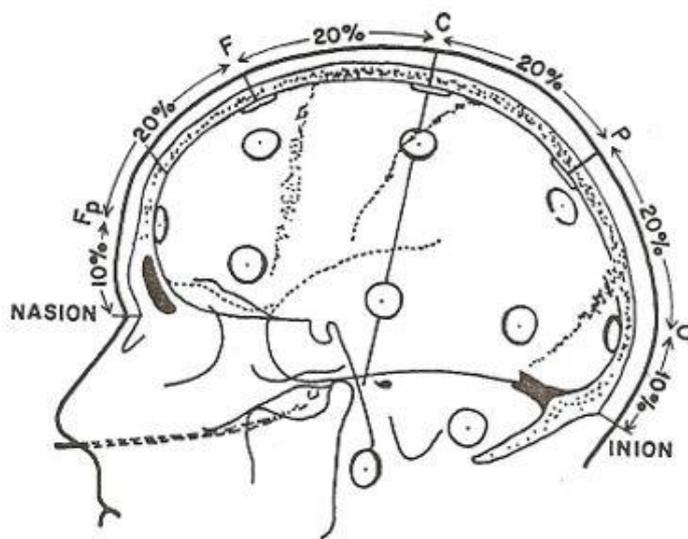
2.3.3 Equipamentos

2.3.3.1 Eletrodos

O ISCEV recomenda a disposição dos eletrodos (Figura 8). Estes são fabricados a partir de materiais considerados bons condutores como a prata (mais utilizado), ouro e platina. A posição dos eletrodos é determinada pelas

regiões do crânio, e sua descrição tem sido justificada por estudos anatômicos. Para o registro dos PVEs, é essencial que os eletrodos estejam posicionados no vértex, região frontal e occipital. Dessa forma, é possível medir as diferenças de potencial geradas pelas células do sistema nervoso central (ODOM et al., 2006).

Figura 8. Representação esquemática do posicionamento e nomenclatura dos eletrodos de acordo com o ISCEV do PVE.



Fonte: COSTA, 1995, p. 241

2.3.3.2 Cabos de transmissão

Os cabos de transmissão são responsáveis por levar os sinais captados pelos eletrodos até um amplificador, que reproduz os sinais recebidos de forma maior. Há um sistema que mede a impedância e transmite estas informações a um computador onde são cuidadosamente filtradas e registradas (DANTAS, 2010).

2.3.3.3 Montagem dos eletrodos

A medição do potencial evocado visual pode ser realizada com um, três ou cinco canais ativos. A forma comumente utilizada é com apenas um canal ativo onde três eletrodos são dispostos na linha média nos pontos Fpz (referência), Cz (base) e Oz (ativo). O registro é realizado pela medida da diferença de potencial entre os eletrodos Oz e Fpz (DANTAS, 2010).

2.3.4 Impedância

Qualquer corrente variável em uma determinada frequência ou a oposição total que um circuito elétrico oferece ao fluxo de corrente alternada, é chamado impedância. A antisepsia dos eletrodos deve ser realizada para remover toda a contaminação e impureza, que aumentariam a impedância do sistema (DANTAS, 2010).

2.3.5 Tipos de potencial visual evocado

Existem vários tipos de PVE, porém os mais utilizados em cães são os PVEs por flashes de luz e o PVE por padrão reverso com tabuleiro de xadrez (FERREIRA *et al.*, 2015).

2.3.5.1 Potencial visual evocado por padrão reverso (PVE-PR)

É o método mais utilizado em humanos pois apresenta menor variação nas respostas e uma maior sensibilidade nas lesões iniciais (OYAMADA, 2000). Sua interpretação é dada a partir da medição de amplitude e latência das ondas geradas pelo estímulo elétrico. Em baixa frequência temporal de um padrão tabuleiro de xadrez, apresenta menor variabilidade e maior sensibilidade em detectar anormalidades na investigação clínica das vias visuais, sendo o método mais útil para avaliar a transmissão destes estímulos da retina até o córtex occipital (TUMAS; SAKAMOTO, 1995; FUHR *et al.*, 2001). Neste Potencial utilizam-se quadrados pretos e brancos de tamanhos iguais que se alternam entre si em intervalos de tempos iguais. O estímulo deve ter uma luminância média constante de 80 candelas (cd) e uniforme entre o centro e a periferia do

campo visual. A medida dos quadrados depende do ângulo visual. A unidade deve ser feita em graus e minutos de arcos (DANTAS, 2010).

2.3.5.2 Potencial visual evocado por flashes de luz (PVE-F)

O PVE por flashes de luz (PVE-F) é realizado mediante estímulos luminosos não estruturados em uma cúpula de campo total (SACAI et al., 2003). Este método fornece informações similares aos outros sem sequer cooperação do paciente (STRAIN et al., 1986). O registro gráfico consiste em uma série de variações negativas e positivas no potencial elétrico.

De acordo com o ISCEV, a nomenclatura dos picos é dada por letras N e P e sua ordem numérica. Esta nomenclatura é recomendada para que se faça uma diferenciação automática da resposta do estímulo padrão reverso (ODOM et al., 2006).

A primeira resposta detectável tem um pico de latência de aproximadamente 30 ms após o estímulo e os componentes são medidos com um pico de latência de 300ms (DANTAS, 2010).

Nos potenciais visuais evocados por flashes de luz os componentes mais importantes são N2 e P2. A medida da amplitude de N2 deve ser feita na segunda deflexão negativa que ocorre ao redor de 90 ms, e a medida da amplitude do P2 no segundo pico que ocorre na sequência desta onda que ocorre a cerca de 120 ms. As respostas obtidas por meio do estímulo flash têm sido associadas com diferentes funções do sistema visual e diferentes localizações no cérebro (FAHLE; BACH, 2006; DANTAS, 2010).

Na medicina, os valores obtidos por este tipo de estímulo devem ser comparados com a idade apropriada. É considerado bastante útil em crianças e pacientes com opacidade ou perda da transparência dos meios ópticos que têm dificuldade de fixação central (FAHLE; BACH, 2006).

2.3.6 Indicações do Potencial Visual Evocado

É um exame indicado para detecção de distúrbios de condução dos impulsos elétricos do nervo óptico anterior ao quiasma óptico. Um processo

compressivo, neurite óptica, distúrbio isquêmico ou doença inflamatória desmielinizante são exemplos que podem causar alteração na latência da onda P100; para diferenciar a etiologia, é necessário realizar uma anamnese detalhada ou eventualmente métodos de imagem, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética (SLATTER, 2008; DANTAS, 2010).

2.4 DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA

Cães idosos, aqueles com idade superior a 8 anos, desenvolvem de forma espontânea alterações cerebrais neurodegenerativas e comprometimento associado a funções cognitivas (LANDSBERG et al., 2012). A disfunção cognitiva canina (DCC) é caracterizada por alterações comportamentais e normalmente começam a ser apresentadas com o passar da idade. Esta disfunção canina compartilha semelhanças com a demência humana – doença de Alzheimer (LANDSBERG et al., 2012; HEAD, 2013).

Alterações relacionadas a mudança comportamental tais como: comportamento destrutivo, urina ou defecação em locais inapropriados e vocalização excessiva são as queixas principais relatadas pelos tutores. É neste momento que há a procura pelo Médico Veterinário (HEATH, 2002; TRAVANCINHA, 2014).

2.4.1 Fisiopatologia

Alguns tipos de demência que afetam os humanos possuem grande semelhanças com as encontradas nos animais (BOWEN; HEATH, 2005). É o caso das pseudodemências, demência vascular e a doença de Alzheimer, quer em termos das suas fisiopatologias, quer em termos das suas apresentações clínicas. Diferentemente dos humanos, na veterinária, todas as categorias de demência se enquadram como Disfunção Cognitiva (HEATH, 2002; RIBEIRO, 2012). Por isso vários pesquisadores têm estudado incessantemente os principais tipos de demência nos humanos e sua ligação com os déficits cognitivos manifestados pelos cães idosos. (BOWEN; HEATH, 2005).

A pseudodemência representa um tipo de depressão que ocorre nas pessoas com idade avançada, que é muitas vezes confundida com a demência. Nesta, verifica-se uma diminuição da atividade e interação social da pessoa afetada, com perda de curiosidade pelas suas ocupações habituais. Neste caso, os idosos apresentam incapacidade de realizar as tarefas rotineiras decorrente das características da idade avançada, ocasionando em uma perda de memória e aumento da ansiedade. Foi comprovado que a pseudodemência é reversível e não demonstra alterações histopatológicas. Entretanto, reconhecer esta condição é muito importante, já que caracteriza um fator de risco para o desenvolvimento de outras formas de demência mais graves (HEATH, 2002; BOWEN; HEATH, 2005).

Os pacientes diagnosticados com a pseudodemência normalmente respondem de forma positiva ao tratamento básico de reabilitação, através do tratamento de doenças debilitantes e da realização de um plano de atividades estimulantes, respeitando os limites do indivíduo em questão. Não existe nenhum diagnóstico equivalente ao da pseudodemência reconhecido no cão. Entretanto, os fatores que promovem esta afecção também estão presentes na população canina. Existem razões para acreditar que muitos animais geriátricos possam sofrer de uma condição semelhante. Caso o veterinário, durante o exame clínico, observe que o animal se encontra deprimido, deve efetuar o mesmo tratamento usado nos humanos e observar se haverá melhoras (BOWEN; HEATH, 2005).

As duas formas mais comuns de demência em humanos é a doença de Alzheimer e a demência vascular. Esta última, é proveniente de uma oxigenação insuficiente do cérebro devido a deficiências na circulação. São considerados fatores de risco para este tipo de demência nos humanos a arteriosclerose, hipertensão, arritmias, diabetes mellitus e hiperlipidemia (HEATH, 2002).

Segundo Travancinha (2014) muitos destes fatores estão também presentes na população canina, pelo que podemos inferir a possibilidade da existência desta demência nesta população.

É de grande relevância identificar os casos desta demência vascular, que tenham tratamento, para poder estabelecer um protocolo terapêutico direcionado e eficaz (BOWEN; HEATH, 2005).

A forma mais comum de demência no homem é a doença de Alzheimer. A sua fisiopatologia está relativamente bem retratada e é amplamente similar à observada nos cães que sofrem de disfunção cognitiva (ADAMS et al., 2000; BOWEN; HEATH, 2005). As alterações observadas em humanos são semelhantes às observadas em cães que sofrem este tipo de demência.

A doença inicia quando o metabolismo mitocondrial torna-se insuficiente, levando a uma maior produção de radicais livres por unidade de energia. Os mecanismos antioxidantes, que habitualmente protegem os tecidos contra danos oxidativos, encontram-se repletos pelo excesso de produção de radicais livres e começam a falhar com a idade. A oxidação de componentes lipídicos e proteicos leva a lesões celulares e aumento da produção do peptídeo β -amilóide. Este último, juntamente com os peróxidos de lipídeos, tem ação neurotóxica, dando início a uma cascata de danos (HEAD, 2002; BOWEN; HEATH, 2005; HEAD, 2013). O cérebro é bastante vulnerável aos danos oxidativos devido a seu elevado consumo de oxigênio, por ter menos defesas contra os radicais livres que outros tecidos e pelo fato dos neurônios não serem células renováveis (COTMAN; HEAD, 2002). Estes danos oxidativos precedem a acumulação de β -amilóide (HEAD, 2002).

Uma outra teoria a respeito da fisiopatologia da Disfunção Cognitiva, foi estudada por Xie et al. (2013) onde estes defendem que o sono desempenha uma função vital em todas as espécies de animais. O estudo partiu do pressuposto que a concentração de β -amilóide é maior nos roedores e humanos acordados do que quando estão adormecidos, possivelmente indicando que a vigília está associada ao aumento da produção deste peptídeo. Durante o sono, o sistema Glinfático atua removendo todos os resíduos neurotóxicos cerebrais, incluindo o peptídeo β -amilóide, através da troca conectiva entre o líquido cefalorraquidiano e o líquido intersticial. O estudo conclui que a privação do sono pode acarretar em prejuízos ao cérebro do animal entre eles a redução da aprendizagem e a diminuição do desempenho cognitivo.

O processo de degeneração pode ser dividido em duas etapas. A primeira consiste em comprometimento do funcionamento neurológico devido à depleção de neurotransmissores, oxidação e alguns distúrbios metabólicos celulares; porém a quantidade de β -amiloide ainda é baixa. Na segunda etapa, quantidades significativas deste peptídeo começa a ser depositado. Nas placas presentes no cérebro de cães e humanos com esta forma de demência, observa-se o peptídeo β -amiloide e a proteína Tau; contudo, a organização e a distribuição destas diferenciam entre as espécies. Nos seres humanos, as placas β -amiloídes são grandes e focais. Nos cães, estas placas são menores e mais difusamente distribuídas dentro do cérebro. Quanto maior for a placa, mais comprometimento neurológico local permanente haverá. Já é comprovado que a proteína Tau é detectável nas placas senis; há indícios de que a progressão da disfunção cognitiva está associada também a um aumento da hiperfosforilação desta proteína (HEAD, 2002; BOWEN; HEATH, 2005).

Durante o envelhecimento canino ocorre uma deposição de peptídeos β -amiloídes em placas microscópicas, a princípio no córtex frontal e logo após no cerebelo, gerando a progressão dos sintomas. Este peptídeo também se deposita em estruturas vitais como o hipocampo, que é responsável pela memória a curto prazo. O peptídeo β -amiloide, a longo prazo, induz uma resposta inflamatória que posteriormente irá interferir com a função nervosa local, podendo resultar em danos na microcirculação do cérebro e consequentemente uma diminuição da oxigenação dos tecidos. Surge então um ciclo vicioso de neurodegeneração, com um aumento de deposição de β -amiloide (BOWEN; HEATH, 2005).

O peptídeo β -amiloide possui igualdades ao encontrado em pacientes humanos com a doença de Alzheimer e é sintetizado a partir de um precursor protéico mais longo, através da ação de duas enzimas, a β -secretase e a γ -secretase. As enzimas referidas podem originar β -amiloide com uma cadeia de 40 ($A\beta$ 1-40) ou de 42 ($A\beta$ 1-42) aminoácidos, sendo que os de cadeia mais longa se agregam mais rápido. Portanto, as placas mais recentes encontradas no cérebro tanto em humanos, quanto em cães, são constituídas predominantemente por $A\beta$ 1-42 e só numa fase mais avançada é que se identificam depósitos de $A\beta$ 1-40 (COTMAN; HEAD, 2002). Nos animais com

disfunção cognitiva pode verificar-se uma atrofia do parênquima cortical e alargamento dos ventrículos (HEAD et al., 2009).

Alterações histopatológicas, como calcificação das meninges, desmielinização, alterações vasculares, neuronais e gliais, aumento da concentração de pigmentos de lipofuscina e de peptídeo β -amilóide, assim como uma resposta inflamatória em torno das placas de β -amilóide, são comumente visualizadas em cães com DC (BORRÀS et al., 1999; VASCONCELLOS et al., 2013).

Segundo Bowen e Heath (2005), nos homens idosos, os danos causados pela deposição de β -amilóide apresentam-se como permanentes e irrecuperáveis; já nos cães considera-se o prognóstico mais favorável pois é provável que a distribuição mais difusa de β -amilóide observada no cérebro, provoque lesões menos graves e possibilite uma remodelação gradual, permitindo que outros tecidos nervosos substituam a função dos lesados.

Yu et al. (2011) executaram um estudo com o intuito de equiparar as alterações neuropatológicas de seres humanos com Alzheimer e as de cães que sofrem de disfunção cognitiva. Nos humanos, foi observado alterações microscópicas como a presença de novos ou entrelaçados neurofibrilares, corpos de Hirano e degenerescência granulovacuolar, localizadas no córtex parietal e hipocampo. Já no cérebro de cães com disfunção cognitiva, foi possível identificar perda neuronal no córtex e hipocampo e hipertrofia vascular, não tendo sido observada a presença de novos neurofibrilares, corpos de Hirano ou degenerescência granulovacuolar. Embora não se tenha uma resposta do porquê destas estruturas não estarem presentes também no cão, pressupõe-se que esta ausência possa estar relacionada com o fato da expectativa de vida ser menor nos cães.

Ainda neste estudo foi também possível identificar que a causa do aparecimento da disfunção cognitiva ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, tudo indica que a relação com o envelhecimento do cérebro seja por conta de alterações subsequentes na perfusão cerebral e lesões crônicas causadas por radicais livres.

O peptídeo β -amilóide pode se acumular nas membranas dos neurônios ou nos vasos. Quando se encontra neste último, pode levar à redução da capacidade de vasodilatação e vasoconstrição, podendo desenvolver conseqüentemente hipoperfusão cerebral (HEAD et al., 2009).

Em um estudo de Head (2002), foram avaliadas várias amostras de regiões corticais. O córtex pré-frontal aparentou desenvolver placas de β -amilóide bem mais cedo do que outras regiões. Este estudo concluiu que a primeira manifestação da disfunção cognitiva seria a aprendizagem reversa, função pela qual o córtex pré-frontal é responsável.

2.4.2 Apresentação Clínica

2.4.2.1 Anamnese e Diagnóstico precoce

É fulcral proceder uma anamnese detalhada, durante o exame clínico para tentar estabelecer quais as alterações apresentadas pelo animal; saber se houve mudanças na rotina do dono, alguma alteração na mudança comportamental do animal ou se os sinais clínicos apresentados estão relacionados apenas com a sua idade avançada (HEATH, 2002).

O clínico deve conhecer a história prévia de um animal geriátrico, para que além da avaliação do seu estado físico deva ter em atenção à frequência, duração e intensidade das demonstrações comportamentais, bem como da relação destas com o contexto e a presença do dono.

Um dos primeiros sinais a surgir no animal, que caracteriza a disfunção cognitiva é a ocorrência de comportamentos inapropriados, com demonstrações cada mais frequentes e exagerados. Nestes casos, o animal que apresenta a demência pode apresentar um exame físico sem alterações, sendo essencial a aplicação de questionários divididos em várias categorias de alterações cognitivas que se associam à disfunção cognitiva (HEATH, 2002; LANDSBERG; ARAUJO, 2005).

É importante que os donos dos animais sejam orientados quanto aos sinais mais ligeiros desta afecção, para que possam levar o quanto antes seus

animais até o veterinário para tratamento logo que estes apareçam, e não os confundam com os sinais de um envelhecimento natural (BOWEN; HEATH, 2005).

É fundamental realizar um diagnóstico precoce desta patologia já que a intervenção terapêutica pode ser realizada o mais cedo possível, quando as lesões ainda são iniciais. A grande maioria dos tutores não está ciente de que, na fase inicial, os sinais relacionados com esta afecção podem ser tratados ou temporariamente revertidos. Por isso, só é costume apresentarem queixas e procurarem a ajuda do Médico Veterinário quando os sinais já progrediram para estágios mais avançados (HEATH, 2002; BOWEN; HEATH, 2005).

2.4.2.2 Sinais Clínicos

Os sinais precoces da demência podem ser pouco específicos, dificultando o clínico a obter um diagnóstico ou até mesmo uma possível causa. Os primeiros sinais são muito sutis e podem ser confundidos com estados de depressão ou fruto de outras doenças (BOWEN; HEATH, 2005).

Um dos sinais observados nos estágios iniciais são a letargia e depressão, diminuição da atividade e da interação social, perda de interesse nas brincadeiras, alterações nos padrões de sono, aumento da ansiedade e até mesmo dos medos. Estes sinais podem ser associados ou confundidos com qualquer doença debilitante. Para diferenciar a disfunção cognitiva de outra causa debilitante deve ser realizado um exame clínico minucioso, aplicado posteriormente um tratamento para a causa e acompanhamento da resposta frente ao tratamento. Caso o cão volte ao seu estado normal, sem manifestar nenhum dos sinais comportamentais, a DC pode ser excluída (BOWEN; HEATH, 2005).

Com a evolução da doença, irão surgir outros sinais de maior gravidade, estando estes relacionados com alguns processos degenerativos subjacentes, tais como:

- Aparecimento de lesões corticais generalizadas e localizadas (no córtex pré-frontal) que desencadeia sinais de mudanças de “personalidade”, confusão mental e falha na interpretação correta da informação sensorial. Resumindo

estas alterações podem resultar em manifestações como olhar para o vazio ou objetos inanimados;

- Esquecimento de comportamentos aprendidos quando jovens, começam a agir apenas por motivação – começam a defecar e urinar pela casa;
- Apresentam alterações emocionais levando ao agravamento de fobias ou medos pré-existentes, aumento da ansiedade, irritabilidade ou depressão;
- Apresentam dificuldade de construir memórias a curto prazo, o que leva os animais a manifestarem comportamentos repetitivos;
- Apresentam dificuldade na aprendizagem de novas tarefas;
- Perda de propriocepção, déficit sensorial; alguns ainda manifestam cegueira ou surdez central (BOWEN; HEATH, 2005).

A medida que ocorre a progressão da DC, observa-se uma acumulação de lesões em áreas específicas, desencadeando ligeiros sinais neurológicos tais como ataxia, cegueira ou surdez central. Mesmo nestes casos mais graves e avançados, o tratamento deve ser realizado (BOWEN; HEATH, 2005)

No tocante à epidemiologia, é notória a existência de uma porcentagem significativa de casos de DCC subdiagnosticados. O médico veterinário desempenha um papel essencial na redução desta porcentagem através da sensibilização dos tutores dos animais idosos acerca desta afecção, ensinando-os a conhecer os sinais a que devem estar atentos. Muitos autores se conduzem pelo conteúdo do acrônimo “DISHA” (Desorientation, Interaction changes, Sleep-wake cycles alterations, House soiling, Activity changes), com a finalidade de facilitar o processo de diagnóstico e seleção dos animais com sinais clínicos de disfunção cognitiva (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007; TILLEY; SMITH, 2008; HORWITZ; NEILSON, 2008).

Desmembraram assim os principais sinais clínicos da DCC em cinco categorias de comportamento:

- Desorientação: Os animais podem se perder em ambientes familiares, apresentar dificuldade de percorrer rotas conhecidas e em distinguir as saídas da casa. Podem ainda manifestar um atraso ou até mesmo ausência no

reconhecimento de pessoas, locais ou objetos. Alguns cães podem percorrer a casa sem propósito ou latir para objetos familiares como se nunca os tivessem visto antes. Nestes casos, os veterinários devem orientar os tutores em não modificar os objetos e a mobília do ambiente em que o animal vive, pois essas situações são consideradas indutoras de stress e caso o animal já apresente algum déficit cognitivo tem a tendência de exacerbar a sintomatologia (HEATH, 2002; OSELLA et al., 2007 ;TILLEY; SMITH, 2008).

- Alteração na interação social e ambiental: neste tipo de alteração os animais podem se tornar mais irascíveis, mostrar-se confusos ou evidenciar sinais de medo quando os donos os abordam (TRAVANCINHA, 2014).

Um dos sinais mais perceptível nesta categoria é a diminuição do entusiasmo ao receber o dono. Alguns observam reações de agressividade ou aumento dos confrontos entre contactantes presentes no mesmo meio, possivelmente incentivados pelos comportamentos alterados do cão com disfunção cognitiva (HEATH, 2002; OSELLA et al., 2007; TILLEY; SMITH, 2008).

- Alterações no ciclo sono/vigília ou desorientação temporal. Os animais que se enquadram neste parâmetro permanecem acordados durante a noite, latindo ou ganindo. Podem andar pela casa, levando os donos a achar que os seus animais se encontram agitados ou ansiosos. Acordar no meio da noite é também um dos sinais comuns de demência, e, como na maioria das vezes se encontram desorientados, têm tendência a procurar os seus donos (HEATH, 2002; OSELLA et al., 2007; TILLEY; SMITH, 2008).

- Distúrbios de asseio e diminuição da capacidade de aprendizagem. Os animais podem começar a urinar e defecar em locais errados da casa, deixar de responder a comandos conhecidos. Pode observar uma diminuição da velocidade de resposta aos comandos anteriormente aprendidos (HEATH, 2002; OSELLA et al., 2007; TILLEY; SMITH, 2008).

- Alterações nas atividades. Os animais podem evidenciar uma diminuição do interesse em explorar, podendo até apresentar um quadro de hiporexia. Com a progressão da afecção, podem mostrar sinais de inquietação, começar a deambular pela casa ou até evoluir para comportamentos compulsivos e repetitivos como, por exemplo, lambe-se incessantemente ou perseguir a

própria cauda (LANDSBERG, 2005; OSELLA et al., 2007; TILLEY; SMITH, 2008).

Segundo Heath (2002), se um cão demonstra sinais de demência e se enquadra em uma das categorias de sinais comportamentais, pode ter um risco maior de desenvolver uma disfunção progressiva nos meses seguintes.

No estudo de Fast et al. (2013), um dos sinais mais frequente, nos animais com DCC, foi o dormir durante o dia e ficar agitado durante à noite seguido da diminuição da atividade, desorientação e ansiedade.

As queixas mais frequentes por parte dos tutores de cães com disfunção cognitiva estão relacionadas aos comportamentos destrutivos, eliminação em locais inadequados e vocalização excessiva (FRANK, 2002).

2.4.2.3 Diagnóstico Diferencial

Os cães idosos possuem um sistema imunológico mais debilitado e têm um maior risco de desenvolver doenças neoplásicas e degenerativas, bem como doenças osteoarticulares e periodontais. Com isso, durante o envelhecimento canino torna-se importante realizar um exame clínico detalhado verificando a função de todos os sistemas e seus efeitos na saúde e comportamento (LANDSBERG; ARAUJO, 2005). Deve-se excluir as alterações comportamentais primárias relacionadas com as mudanças ambientais, ansiedade por separação ou fobias diversas, doenças sistêmicas, algia que por consequência causa um aumento da agressividade ou irritabilidade, hiporexia e vocalização excessiva (LANDSBERG; ARAUJO, 2005; HORWITZ; NEILSON, 2008).

Doenças do trato urinário, que podem levar a uma micção inapropriada; distúrbios auditivos ou visuais que podem resultar em um aumento ou redução a certos estímulos; presença de endocrinopatias, como hipotireoidismo em que o animal acometido pode apresentar letargia ou até mesmo agressividade e o hiperadrenocorticismismo que pode desencadear sinais clínicos como alteração dos ciclos sono/vigília e letargia, devem ser descartados (HORWITZ; NEILSON, 2008). Avaliar a possibilidade do animal apresentar uma doença do SNC ou alguma doença que comprometa a perfusão cerebral, já que ambas podem

provocar alterações comportamentais nos cães afetados, também devem ser considerados durante a avaliação (TILLEY; SMITH, 2008; HORWITZ; NEILSON, 2008; RIBEIRO, 2012).

Portanto deve ser realizada uma anamnese detalhada, exames físicos e neurológicos minuciosos, bem como um perfil bioquímico completo, aferição da pressão arterial, hemograma completo e avaliação endócrina do perfil da tireóide e adrenais (VILANOVA, 2003; HORWITZ; NEILSON, 2008).

Um exame neurológico minucioso permite ao veterinário verificar se há algum comprometimento cerebral e, com o auxílio da história pregressa, saber se houve um traumatismo ou lesão vascular, doença neoplásica, degenerativa ou inflamatória.

2.4.2.4 Questionários aplicados na rotina clínica

O diagnóstico da disfunção cognitiva, na maioria das vezes, baseia-se na identificação das alterações comportamentais por meio de questionários, que contenham perguntas pertinentes, a serem preenchidos pelos seus tutores durante o exame clínico. Esta etapa é fulcral para o diagnóstico e avaliação da resposta ao tratamento (KIATIPATTANASAKUL et al., 1996; COLLE et al., 2000; LANDSBERG, 2005; ROFINA et al., 2006; CORY, 2013). Isso ocorre devido à dificuldade de reconhecer alterações neurológicas e neuroquímicas nas estruturas cerebrais dos animais idosos.

O questionário adaptado de Rofina et al. (2006) tem como objetivo classificar o comportamento de cães idosos. Através dele é avaliada a correlação entre as alterações comportamentais e o processo neurodegeneração. Os itens presentes neste questionário estão relacionados com as categorias comportamentais referidas nos sinais clínicos (2.4.2.2).

2.4.2.5 Diagnóstico Definitivo

Para obter um diagnóstico clínico da disfunção cognitiva, é necessário recolher informações acerca das alterações comportamentais e fisiopatológicas

do animal, seguida de uma exclusão de outras patologias que possam mimetizar esses sinais. O diagnóstico definitivo da DCC, somente pode ser obtido através de uma análise histopatológica do tecido cerebral, após a necropsia do animal (HEATH, 2002; PINEDA et al., 2014).

2.4.2.6 Protocolo terapêutico

Um protocolo terapêutico precoce e eficaz é fundamental nos casos de disfunção cognitiva. Este tem como objetivo diminuir a progressão da neurodegeneração e recuperar a função cognitiva a um nível em que se conseguem restabelecer os comportamentos normais do animal (BOWEN; HEATH, 2005). Alguns mecanismos da disfunção cognitiva canina são reversíveis.

O primeiro fármaco a ser aprovado para o uso em cães diagnosticados com DC foi a Selegilina. Este possui três importantes ações: reduz a depleção da neurotransmissão, especialmente da dopamina, melhora a atividade catecolaminérgica e diminui a progressão da doença neurodegenerativa. O mecanismo envolvido ainda é desconhecido, no entanto existem duas teorias a ser levadas em consideração: a primeira justifica que a Selegilina pode retardar ou alterar o processo de apoptose dos neurônios danificados; a segunda sugere que esta promove a síntese ou liberação de fatores de crescimento nervoso (RUEHL; HART, 2001; HEATH, 2002).

É necessário obter precauções em qualquer tratamento realizado com fármacos em animais geriátricos. O recomendado é que o animal seja monitorado a cada 6 meses e que seja realizado um perfil hematológico e bioquímico antes do início do tratamento (HEATH, 2002).

2.4.2.7 Prognóstico

A disfunção cognitiva é um processo progressivo. Entretanto, é importante mencionar que o nível de disfunção de um animal acometido é composto por alterações cerebrais reversíveis e irreversíveis. Vários elementos podem

influenciar no prognóstico do tratamento da DCC, tais como: a duração dos sinais clínicos, a sua gravidade e a existência de uma doença concomitante característica da idade avançada do animal (HEATH, 2002).

O prognóstico é muito influenciado pela idade do animal, pois as alterações fisiopatológicas têm caráter progressiva e irreversível. O médico veterinário tem o papel de identificar as alterações comportamentais e intervir precocemente de forma a estabilizar ou diminuir a progressão da doença (HEATH, 2002).

O médico veterinário pode orientar e oferecer apoio ao tutor do animal com disfunção cognitiva e assim motivá-lo a permanecer com o animal por um longo período (FAST et al., 2013).

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Padronizar um protocolo de potencial visual evocado por flashes de luz (PVE-F) em cães idosos, analisar se existe algum dado que demonstre alteração neurodegenerativa e fundamentar este exame como uma ferramenta promissora para o diagnóstico de disfunção cognitiva em cães.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar os achados do PVE-F com o escore da demência e com o questionário para avaliação comportamental dos cães;
- Correlacionar os dados obtidos pelo PVE-F e compará-los com os dados obtidos pelo eletrorretinograma (ERG);
- Correlacionar os dados da Tomografia computadorizada com o escore da demência e com o questionário para avaliação comportamental dos cães;
- Correlacionar os dados da Tomografia computadorizada com o PVE-F;
- Comparar as mensurações de glicose pelo método laboratorial e portátil;
- Comparar as mensurações da PIO realizadas pelo tonômetro de aplanção e rebote.

4.0 REFERÊNCIAS

ADAMS, B.; CHAN, A.; CALLAHAN, H.; MILGRAM, N. W. **The Canine as a Model of Human Cognitive Aging: Recent developments.** Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, p. 675-692, 2000.

ALLISON T.; HUME A. L.; WOOD C. C.; GOFF W. R. **Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials.** Electroencephalography and clinical neurophysiology, v. 58, p. 14-24, 1984.

ARMSTRONG, R.; KERGOAT, H. **Oculo-visual changes and clinical considerations affecting older patients with dementia.** Ophthalmic & Physiological Optics, v. 35, p. 352–376, 2015.

BICAS, H. E. **Morfologia do sistema visual.** Simpósio: oftalmologia para o clínico, capítulo I. Medicina, v. 30, p. 7-15, 1997.

BORRÀS, D., FERRER, I.; PUMAROLA, M. **Age-related Changes in the Brain of the Dog.** Veterinary Pathology, p. 202-211, 1999.

BOWEN, J.; HEATH, S. Geriatric behavioural issues. In J. Bowen, & S. Heath, **Behaviour Problems in Small Animals.** Philadelphia: Elsevier Limited. p. 59-69, 2005.

BRUESCH S. R.; AREY L. B. **The number of myelinated and unmyelinated fibers in the optic nerve of vertebrates.** Journal of comparative neurology, p. 77-631, 1942.

CHIAPPA, K.H.; HILL, R.A. **Pattern-shift visual evoked potentials: interpretation.** In: CHIAPPA, K.H. (Ed.). Evoked potentials in clinical medicine. Lippincott-Raven Publishers, cap.3, p.95-146, 1997.

COLES, E. H. **Cerebrospinal fluid.** In: COLES, E. H. Veterinary clinical pathology. Philadelphia: W.B. Saunders, p. 267-278, 1986.

COLLE, M. A.; HAUW, J. J.; F. CRESPEAU, T. U.; AKIYAMA, H.; CHECLER, F.; PAGEAT, et al. **Vascular and parenchymal AB deposition in the aging dog: correlation with behavior.** Neurobiology of Aging, p. 695-704, 2000.

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

COTMAN, C. W.; HEAD, E. **The Neuropathology of Alzheimer's Disease**. Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. Barcelona: Hill's. p. 4-8, 2002.

CUMMINGS, B. J.; HEAD, E.; AFAGH, A. J.; MILGRAM, N. W.; COTMAN, C. W. **β - Amyloid Accumulation Correlates with Cognitive Dysfunction in Aged Canine**. *Neurobiology of Learning and Memory*, p. 11-23, 1996.

DANTAS, A. M. **Visão: mecanismos cerebrais**. In: *Neurofisiologia ocular*. Rio de Janeiro: Revinter, p. 389-463, 1995.

DANTAS, A. M.; SULZBACHER, A.; MENDONÇA R. H. F. de; DINIS, A. C.; TAKAHASHI, W. Y. **Eletrofisiologia da visão**. 2. Ed. – Rio de Janeiro: Cultura Médica: Guanabara Koogan, 2010.

EMERSON R.G.; WALCZAK T.S.; PEDLEY T.A. **Electroencephalography and Evoked Potentials**. In: **Rowland LP, ed. Merritt's Neurology**. 10. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 64-73, 2000.

FAHLE, M.; BACH, M. Origin of the visual evoked potentials. In: HECKENLIVELY, J. R.; ARDEN, G. B. **Principles and practice of clinical electrophysiology of vision**. 2.ed. Massachusetts: Mit Press, p. 207-234, 2006.

FALCÃO M. S. A. **Proteinograma do humor aquoso de cães (canis familiares – Linnaeus, 1758) clinicamente saudáveis**. Dissertação de Mestrado. p. 9-16, 2008.

FAST, R.; SCHUTT, T.; TOFT, N.; MOLLER, A.; BERENDT, M. **An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors**. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, p. 822-829, 2013.

FEITOSA, F. L. F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico**. 3. Ed. São Paulo: Roca, p. 39-50, 2014.

FELDMAN, B.F. **Cerebrospinal fluid**. In: KANEKO, J. J. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4. Ed. San Diego: Academic Press, p. 835-865, 1989.

FELGUEIRA, R.M.; GUILHOTO, L.M. de F.F. **Estudo normativo do potencial evocado visual por padrão reverso.** Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, v.11, n.4, p.171-175, 2005.

FERREIRA, N. V. C.; SOUZA, E. H. L. S.; SILVA, J. K. A.; SILVA, V. L.; SOUZA, B. O. F.; SÁ, F. B. **Potencial visual evocado por padrão reverso com tabuleiro de xadrez em gatos domésticos adultos.** Ciência Rural, v. 45, p. 842-847, 2015.

FRANK, D. **Cognitive Dysfunction in Dogs.** Hill's Symposium on Canine Brain Ageing. Barcelona: Hill's. p. 22-27, 2002.

FUHR P.; BORGGREFE-CHAPPUIS A.; SCHINDLER C.; KAPPOS L. **Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis.** Brain: a journal of neurology, v. 11, p. 2158-2162, 2001.

GELATT, K. **Veterinary Ophthalmology.** 5th Ed. Iowa: Wiley-Blackwell, v. 1-2, p. 684-700, 2013.

GONZALEZ-MARTINEZ A.; ROSADO B.; PESINI, P. **Plasma beta-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease.** Experimental Gerontology, v. 46, p. 590–596, 2011.

GUM G. G.; GELATT K. N.; OFRI R. **Physiology of the eye.** Veterinary Ophthalmology. v. 3, p. 151-182, 1999.

HARDING, G. F.; WRIGHT, C. E.; ORWIN, A. **Primary presenile dementia: the use of the visual evoked potential as a diagnostic indicator.** The British Journal of Psychiatry, v. 147, p. 529-532, 1985.

HART, B. L. **Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs.** Journal of the American Veterinary Medical Association, p. 51-56, 2001.

HEAD, E. **Neuropathology in Ageing Dogs.** Hill's European Symposium on Canine Brain Ageing. Barcelona: Hill's. p. 10-12, 2002.

HEAD, E.; NUKALA, V.; FENOGLIO, K.; MUGGENBURG, B.; COTMAN, C.; SULLIVAN, P. **Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain**

mitochondria in a canine model of human aging. Experimental Neurology, p. 171–176, 2009.

HEAD, E. **A canine model of human aging and Alzheimer's disease.** Biochimica et Biophysica Acta, p.1384–1389, 2013.

HEATH, S. **Behaviour problems in geriatric pet.** In D. F. Horwitz, D. S. Mills, & S. Heath, BSAVA Manual of Canine and Feline Behavioural Medicine. Waterwells: British Small Animal Veterinary Association, p. 109-118, 2002.

HORWITZ, D. F.; NEILSON, J. C. **Disfunção cognitiva: caninos e felinos.** In D. F. Horwitz, & J. C. Neilson, Blackwell- Consulta Veterinária em 5 Minutos: Comportamento canino e felino. São Paulo: Artmed, p. 378-386, 2008.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. **Receptive fields of optic nerve fibres in the spider monkey.** The journal of physiology, p. 80-572, 1960.

HUBEL, D. H.; WIESEL, T. **Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex.** The journal of physiology, p. 68-559, 1963.

KIATIPATTANASAKUL, W.; NAKAMURA, S. I.; HOSSAIN, M. M.; NAKAYAMA, H.; UCHINO, T.; SHUMIYA, S., et al. **Apoptosis in the aged dog brain.** Acta Neuropathologica, p. 242-248, 1996.

KOMSKI, L. **O papel dos Kits ELISA no estudo do Alzheimer.** Disponível em: <http://pt.wakolatinamerica.com/blog/post/o-papel-dos-kits-elisa-no-estudo-do-alzheimer/>. Wako, Reagentes para pesquisa, 2014. Acesso em: 22 ago. 2019.

KUFFLER, S. W. **Discharge patterns and functional organization of mammalian retina.** Journal of neurophysiology, p. 37-68, 1953.

LANDSBERG, G. **Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs.** Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, p. 471-479, 2005.

LANDSBERG, G.; ARAUJO, J. A. **Behavior Problems in Geriatric Pets.** Veterinary Clinics Small Animal Practice, 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, v. 42, p. 749–768, 2012.

LORENZ, M. D.; COATES, J. R.; KENT, M. **Handbook of Veterinary Neurology.** Missouri: Elsevier, 2011.

LUSTOZA, A. C. **Potencial visual evocado por flashes de luz em cães diabéticos com catarata.** 2008. Dissertação de mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2008.

MARMOR, M. F.; ZRENNER, E. Introduction to the ISCEV standards. In: HECKENLIVELY, J. R.; ARDEN, G. B. **Principles and practice of clinical electrophysiology of vision.** 2. ed. Massachusetts: Mit Press, p. 287-288, 2006.

MONTIANI F. **Túnica Vascular.** Programa de Educação continuada em Ciências Agrárias (Universidade Federal do Paraná), v.1, p. 1-55, 2010.

NEUMANN, U.; RUEEGER, H.; MACHAUER, R.; VEENSTRA, S. J.; LUEOEND, R. M.; TINTELOT-BLOMLEY, M.; LAUE, G. *et al.* **A novel BACE inhibitor NB-360 shows a superior pharmacological profile and robust reduction of amyloid- β and neuroinflammation in APP transgenic mice.** Molecular Neurodegeneration, p.10-44, 2015.

ODOM, J. V.; BACH, M.; BARBER, C.; BRIGELL, M.; MARMOR, M. F.; TORMENE, A. P.; HOLDER, G. E.; VAEGAN. **Visual evoked potentials standard.** In: HECKENLIVELY, J. R.; ARDEN, G. B. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. 2. Ed. Massachusetts: Mit Press, p. 301-308, 2006.

OSELLA, M. C.; RE, G.; ODORE, R.; GIRARDI, C.; BADINO, P.; BARBERO, R.; et al. **Canine cognitive dysfunction syndrome: Prevalence, clinical signs and treatment with a neuroprotective nutraceutical.** Applied Animal Behavior Science, p. 297-310, 2007.

OSTERBERG G. **Topography of the layer of rods and cones in the human retina.** Acta Ophtal, vol 6, p.8, 1935.

OYAMADA, M.K. **Eletrofisiologia em neuroftalmologia.** In: RODRIGUES-ALVES, C.A. Neuroftalmologia. São Paulo: Roca, p. 343-362, 2000.

PHILPOT, M. P.; AMIN, D.; LEVY, R. **Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity.** *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, v. 5, p. 319-323, 1990.

PINEDA, S.; MAS, A. O.; & IBAÑEZ, M. **Cognitive dysfunction syndrome: update behavioral and clinical evaluations as a tool to evaluate the well-being of ageing dogs.** *Arch Med Vet* 46, p. 1-12, 2014.

ROFINA, J.; EDEREN, A. V.; TOUSSAINT, M.; SECRÈVE, M.; SPEK, A. V.; MEER, I. V., et al. **Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease.** *Brain Research*, p. 216-226, 2006.

SACAI, P.Y.; BEREZOVSKY, A.; FANTINI, P.C.; SALOMÃO, S.R. **Contribuição diagnóstica da avaliação eletrofisiológica visual em pacientes atendidos em hospital universitário.** *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v.66, n.2, 2003.

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.** *Veterinary Journal*, v.188, p. 331–336, 2011.

SAMUELSON, D. A. Ophthalmic anatomy. In: GELATT, K. N. **Veterinary Ophthalmology**. 3. ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins, p.31-150, 1999.

SANDERS M. D. **Perspective in neuro-ophthalmology.** *British Journal of Ophthalmology*, p. 58-468, 1974.

SCHUTT, T.; TOFT, N.; BERENDT, M. **Cognitive function, progression of age-related behavioral changes, biomarkers, and survival in dogs more than 8 years old.** *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p.1569–1577, 2015.

SEPPALA, T.T.; HERUKKA, S.K.; HANNINEN, T.; TERVO, S.; HALLIKAINEN, M.; SOININEN, H.; PIRTILA, T. **Plasma Ab42 and Ab40 as markers of cognitive change in follow-up: a prospective, longitudinal, population-based cohort study.** *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry Online First*, 2010.

SLATTER, D. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. 3. Ed. São Paulo: Roca, p. 460-495, 2005.

SLATTER, D. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 4. Ed. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier, p. 322-335, 2008.

STRAIN, G.M.; OLCOTT, B.M.; HOKETT, L.D. **Electroretinogram and visual-evoked potential measurements in Holstein cows**. American Journal of Veterinary Research, v.47, p. 1079-1081, 1986.

SU, E.; HEAD, W.; BROOKS, M. et al. **Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging**. Neurobiology of Aging, v. 19, n. 5, p. 479–485, 1998.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. **Cognitive Dysfunction Syndrome**. In L. P. Tilley, & F. W. Smith, Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline. Blackwell, p. 169-171, 2008.

TRAVACINHA, J. D. N. P. **Alterações comportamentais sugestivas de síndrome da disfunção cognitiva em cães geriátricos**. Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária. Universidade de Lisboa, p. 56-62, 2014.

TUMAS V.; SAKAMOTO A.C. **Anormalidades do potencial visual por padrão reverso em pacientes com esclerose múltipla definida**. Arquivos de Neuropsiquiatria, v. 53, n. 4, p. 743-748, 1995.

van der WOERDT A. **Management of intraocular inflammatory disease**. Clinical Techniques in Small Animal Practice. V. 16, p. 58-61, 2001.

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. 62-70, 2013.

VILANOVA, X. M. **Problemas de Comportamento del Perro Viejo. Síndrome da Disfunción Cognitiva**. In X. M. Vilanova, Etología Clínica Veterinaria del perro y del gato. MultiMedica. 2003.

XIE, L.; KANG, H.; XU, Q.; CHEN, M.; LIAO, Y.; THIYAGARAJAN, M.; O'DONNELL, J.; CHRISTENEN, D.; NICHOLSON, C.; ILIFF, J.J.; TAKANO, T.; DEANE, R.; NEDERGAARD, M. **Sleep drives metabolite clearance from the adult brain.** Science, National Institutes of Health, 2013.

YU, C. H.; SONG, G. S.; YHEE, J.Y.; KIM, J. H.; IM, K. S.; NHO, W. G., et al. **Histopathological and Immunohistochemical Comparison of the Brain of Human Patients with Alzheimer's Disease and the Brain of Aged Dogs with Cognitive Dysfunction.** Journal of Comparative Pathology, p. 45-58, 2011.

5.0 CAPÍTULOS COM OS ARTIGOS CONTENDO OS RESULTADOS

ARTIGO 1

(A ser submetido a revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia ISSN 1678-4162)

Uso do potencial visual evocado por flashes de luz e eletrorretinograma de campo total em cães com disfunção cognitiva

Use of potential visual evocate for flashes and total field electro-retinogram in dogs with cognitive dysfunction

C. Faienstein¹, S. Ingrand², F. M. G. S. Del Villar³, A. P. V. Barbosa⁴, F. B. de Sá⁵

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal pela UFRPE.
2. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal pela UFRPE.
3. Graduanda do Centro Universitário Brasileiro – Recife/PE.
4. Graduanda da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).
5. Professor Associado IV do Departamento de Morfologia Animal da UFRPE.

Endereço para correspondência: cristianefaienstein@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0806-9155>

RESUMO

A disfunção cognitiva canina (DCC) é caracterizada por alterações neurodegenerativas e normalmente começa a ser apresentada a partir de 8 anos de idade. O diagnóstico da DCC é realizado principalmente por questionários com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações comportamentais; através da mensuração dos biomarcadores β -amilóide no líquido cefalorraquidiano (LCR) e tomografia computadorizada. O uso do PVE-F como auxílio ao diagnóstico da DCC ainda é escasso. O fator limitante mais atual em termos de pesquisa em cães com DCC é a ausência de uma ferramenta baseada em evidências para avaliação e monitoramento preciso da evolução clínica ou resposta à terapia. **Objetivo:** padronizar este exame como uma ferramenta promissora para o diagnóstico de disfunção cognitiva em cães idosos. **Material e Métodos:** Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados 14 cães no total. Esses animais foram divididos em 3 grupos: Grupo DCC (6 animais com > 8 anos), Grupo Controle 1 (4 animais com > 8 anos) e Grupo Controle 2 (4 animais com < 8 anos). Foi realizado a avaliação da retina através do ERG de campo total e pós retiniana por meio do exame de Potencial Visual Evocado por flashes de luz. **Resultados:** A média da latência do pico P2 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 31,8ms (p=4,5), 34,7ms (p=3,0) e 50,4ms (p=30,6) respectivamente. Já a média referente a latência do pico P3 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 141,5 (p=58,7), 125,5 (p=55,3) e 105,9 (p=25,5) respectivamente. **Conclusão:** A utilização do PVE-F deve ser considerada como uma ferramenta útil para avaliar e acompanhar a progressão da DCC.

Palavras-chave: Neurodegeneração; demência; eletrofisiologia, tomografia computadorizada

ABSTRACT

*Canine cognitive dysfunction (CCD) is characterized by neurodegenerative changes and usually begins to appear after 8 years of age. The diagnosis of CCD is made mainly by questionnaires based on clinical assessment scales on behavioral changes; by measuring β -amyloid biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) and computed tomography. The use of VEP-F as an aid to the diagnosis of CCD is still scarce. The most current limiting factor in terms of research in dogs with CCD is the absence of an evidence-based tool for the assessment and accurate monitoring of clinical evolution or response to therapy. **Objective:** to standardize this test as a promising tool for the diagnosis of cognitive dysfunction in elderly dogs. **Material and Methods:** For the development of the study 14 dogs were used in total. These animals were divided into 3 groups: CCD Group (6 animals > 8 years old), Control Group 1 (4 animals > 8 years old) and Control Group 2 (4 animals < 8 years old). Retinal assessment was performed using the full-field and post-retinal ERG by examining the Evoked Visual Potential by flashes of light. **Results:** The mean P2 peak latency in the CCD groups, Control Group 1 and Control Group 2 was 31.8ms ($p = 4.5$), 34.7ms ($p = 3.0$) and 50.4ms ($p = 30.6$) respectively. The mean for peak P3 latency in the CCD groups, Control Group 1 and Control Group 2 was 141.5 ($p = 58.7$), 125.5 ($p = 55.3$) and 105.9 ($p = 25.5$) respectively. **Conclusion:** The use of VEP-F should be considered as a useful tool to assess and monitor the progression of CCD.*

Keywords: Neurodegeneration; dementia; electrophysiology, computed tomography

INTRODUÇÃO

Cães idosos, aqueles com idade superior a 8 anos, desenvolvem de forma espontânea alterações cerebrais neurodegenerativas e comprometimento associado a funções cognitivas (Landsberg *et al.*, 2012). A disfunção cognitiva canina (DCC) é caracterizada por alterações comportamentais e normalmente começam a ser apresentadas com o passar da idade. Esta disfunção canina compartilha semelhanças com a demência humana – doença de Alzheimer (Landsberg *et al.*, 2012; Head, 2013). O diagnóstico da DCC é realizado principalmente por questionários com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações comportamentais dentro de várias categorias, tais como: desorientação, interação social, perturbações do ciclo sono-vigília e mudanças nas atividades (Schutt *et al.*, 2015).

A base neurobiológica para a disfunção cognitiva pode estar relacionada às mudanças estruturais que refletem a neurodegeneração. O envelhecimento e a produção de radicais livres podem conduzir danos oxidativos às proteínas, lípidos, nucleótidos e que, por sua vez, podem causar disfunção neuronal e morte neuronal consequentemente. Normalmente, a atividade de antioxidantes endógenos equilibra a produção de radicais livres. Contudo, um número de tais mecanismos de proteção começam a falhar com a idade. Assim, com o passar do tempo, os cães exibem disfunção mitocondrial e danos oxidativos, consistente com os seres humanos com disfunção neurológica relacionada com a idade (Salvin *et al.*, 2011).

A mensuração da integridade da retina e do nervo óptico é um importante componente no estudo das afecções da via óptica. Com isso, a busca por tecnologias de medida destas estruturas tem se tornado um campo promissor para vários oftalmologistas. O uso do potencial visual evocado (PVE) como auxílio ao diagnóstico das afecções das vias visuais centrais e das neuropatias, na clínica oftálmica veterinária, ainda é escasso (Ferreira *et al.*, 2015).

O PVE é um método não-invasivo que permite investigar a função e a integridade da via visual a partir da retina até o córtex occipital (Felgueira e Guilhoto, 2005). É indicado na avaliação de doença desmielinizante e na detecção de lesões pré-quiásmáticas (nervo-óptico) (Chiappa e Hill, 1997; Emerson *et al.*, 2000). Este exame provoca estímulos externos no paciente, através de eletrodos, que geram uma resposta cerebral. A resposta é captada, em microvolts (μv), e traduzida em ondas ou gráficos que são analisados paulatinamente até saber, caso haja lesão, qual a sua localização. Existem vários tipos de PVE, porém os mais utilizados em cães são os PVEs por flashes de luz e o PVE por padrão reverso com tabuleiro de xadrez (Ferreira *et al.*, 2015).

O potencial visual evocado por padrão reverso (PVE-PR) foi desenvolvido devido a necessidade de uma avaliação mais precisa da função visual. É o método mais utilizado em humanos pois apresenta menor variação nas respostas e uma maior sensibilidade nas lesões iniciais (Oyamada, 2000). Sua interpretação é dada a partir da medição de amplitude e latência das ondas geradas pelo estímulo elétrico. Em baixa frequência temporal de um padrão tabuleiro de xadrez, apresenta menor variabilidade e maior sensibilidade em detectar anormalidades na investigação clínica das vias visuais, sendo o método mais útil para avaliar a transmissão destes estímulos da retina até o córtex occipital (Tumas e Sakamoto, 1995; Fuhr *et al.*, 2001).

O PVE por flashes de luz (PVE-F) é realizado mediante estímulos luminosos não estruturados em uma cúpula de campo total (Sacai *et al.*, 2003). Este método fornece informações similares aos outros sem sequer cooperação do paciente (Strain *et al.*, 1986). O cão idoso naturalmente desenvolve um declínio cognitivo (incluindo a aprendizagem e memória), mas também apresenta variabilidade individual semelhante à humana no processo de envelhecimento. Os cães com disfunção cognitiva apresentam alterações comportamentais que são comumente observadas pelo tutor. O PVE é um método não-invasivo que permite investigar a função e a integridade da via visual a partir da retina até o córtex occipital e pode auxiliar no diagnóstico de alterações cognitivas. Em humanos submetidos ao PVE, foi observado no gráfico um aumento da latência na onda P2 antes mesmo de apresentarem sinais de demência (Harding *et al.*, 1985; Philpot *et al.*, 1990). O cão idoso pode servir como modelo de estudo para o envelhecimento humano, tornando-os particularmente úteis para os futuros estudos de terapias que podem ser traduzidos em ensaios clínicos humanos. Devido à escassez de estudos na área, o presente trabalho tem como objetivo fundamentar este exame como uma ferramenta promissora para o diagnóstico de Disfunção Cognitiva em cães idosos.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi delineada de acordo as normas internacionais da ARVO – Association for Research in Vision and Ophthalmology e após a aprovação do Comitê de Ética Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, com a licença de nº 132/2017.

Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados 14 cães no total. O primeiro grupo foi formado por 6 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade a partir de 8 anos (Schutt *et al.*, 2015), vacinação e vermifugação atualizada, clinicamente saudáveis, apresentando sinais de Disfunção Cognitiva (Grupo DCC) (tab. 1), atendidos no ambulatório de Oftalmologia Veterinária e Clínica Geral do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo DCC.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO	PESO
1	DASCHUND	13 ANOS	MACHO	11,9KG
2	YORKSHIRE	11 ANOS	FÊMEA	5,0KG
3	CHIHUAHUA	8 ANOS	FÊMEA	2,6KG
4	YORKSHIRE	13 ANOS	MACHO	2,5KG
5	LHASA APSO	15 ANOS	FÊMEA	7,0KG
6	MESTIÇO	14 ANOS	MACHO	10KG

O primeiro grupo controle (Grupo Controle 1 – GC1) foi composto por 4 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade a partir de 8 anos, que não apresentavam sinais clínicos da Disfunção Cognitiva Canina (tab. 2). O segundo grupo controle (Grupo Controle 2 – GC2) foi constituído por 4 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade entre 5 a 7 anos, que também não apresentavam sinais clínicos da DCC (tab. 3).

Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle 1.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO	PESO
1	DASCHUND	10 ANOS	FÊMEA	7,9KG
2	SRD	10 ANOS	FÊMEA	20,5KG
3	POODLE	8 ANOS	FÊMEA	5,9KG
4	SRD	21 ANOS	FÊMEA	12,9KG

Tabela 3. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle 2.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO	PESO
1	COCKER SPAIN	5 ANOS	FÊMEA	13,3KG
2	POODLE	6 ANOS	MACHO	3,0KG
3	POODLE	7 ANOS	FÊMEA	5,2KG
4	SRD	7 ANOS	MACHO	4,5KG

Antes do início do estudo, todos os animais foram submetidos a exame clínico geral, oftalmológico e neurológico; exames laboratoriais – hemograma; bioquímicos como: ALT (Alanina aminotransferase), AST (aspartato *aminotransferase*), uréia, creatinina, glicose, proteína C reativa, TSH (hormônio tireoestimulante) (por quimioluminescência), T4 livre (por radioimunoensaio); aferição da pressão arterial; ultrassonografia ocular e abdominal com ênfase nas adrenais.

Foi realizada uma anamnese detalhada de todos os animais do estudo e posteriormente estes foram submetidos a um exame clínico geral onde foram avaliados tais parâmetros: estado geral, coloração das mucosas, tempo de perfusão capilar (TPC), linfonodos, hidratação, temperatura, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore corporal (Anexo 1).

A semiotécnica oftálmica foi realizada seguindo uma ficha (Anexo 2), onde foram incorporados os testes lacrimais de Schirmer (Teste de Schirmer – Ophthalmos), teste de ameaça, reflexos pupilares diretos e consensuais, teste da bola de algodão, ofuscamento, tonometria de aplanção (Tono-Pen Vet – Reichert) e rebote (Tonovet Plus – Icare), seguido pela oftalmoscopia direta e indireta (Oftalmoscópio PanOptic – Welch Allyn) (Anexo 2).

No exame neurológico foi avaliado o estado mental do animal, postura, marcha; reações posturais, como: propriocepção consciente, teste do carrinho-de-mão, saltitamento, hemiestação e hemilocomoção; reflexo patelar, percepção da dor e avaliação dos pares de nervos cranianos (Anexo 3).

As amostras de sangue foram coletadas através da venopunção jugular. Os materiais foram acondicionados em tubos estéreis sem EDTA. Após a centrifugação, os soros foram obtidos e mantidos em freezer a -20° C, no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário da UFRPE, até o processamento. As amostras de sangue para hemograma, TSH e T4 livre foram enviadas para o laboratório Labpet (Labpet Laboratório Veterinário – Recife-PE, Brasil), parceira do projeto.

Para aferição da pressão arterial foi escolhido o método oscilométrico. O exame consistiu em ambientalização dos animais por 30 minutos em uma sala tranquila com luminosidade controlada. Foram realizadas sete aferições; o maior e o menor valor foram excluídos e assim com o restante feito a média aritmética.

A ultrassonografia ocular foi realizada após utilização do colírio anestésico a base de Cloridrato de Proximetacaína (Anestalcon[®] colírio – Allergan). Para este exame foi utilizado o aparelho M-Turbo (Sonosite), transdutor linear de 6 a 13MHz (modo B), posicionado diretamente sobre a córnea, utilizando-se gel condutor para ultrassom, em cortes axiais verticais e horizontais, além dos cortes transversais.

A ultrassonografia abdominal foi também efetuada através do aparelho M-Turbo (Sonosite), transdutor linear de 6 a 13MHz (modo B, Doppler colorido), utilizando-se gel condutor para ultrassom. Previamente realizou-se a tricotomia da região abdominal, quando necessária. Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal, para obtenção de planos sagitais e transversais das glândulas. Através do corte longitudinal, foi mensurado o comprimento e a espessura do polo cranial ou do polo caudal de ambas glândulas adrenais. O ponto de referência anatômico utilizado para a observação da glândula adrenal esquerda foi a borda crânio-medial do rim esquerdo, enquanto, para a glândula adrenal direita foi a porção cranial do hilo renal direito. Durante o exame ultrassonográfico, o Doppler foi utilizado para acessar o fluxo sanguíneo da aorta, das artérias mesentéricas craniais, veia cava caudal, artéria e veia renal, utilizadas também como pontos de referência.

Animais com alterações em quaisquer destes exames, mesmo que isoladamente, foram excluídos do estudo.

Foi desenvolvido um escore de demência para cada animal avaliado e aplicado um questionário (adaptado do estudo de Rofina *et al.*, 2006) com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações comportamentais dentro de várias categorias, tais como: desorientação, interação social, perturbações do ciclo sono-vigília e mudanças nas atividades (Anexo 4) (Schutt *et al.*, 2015).

A tomografia computadorizada foi realizada em dois cães diagnosticados com DCC a partir do questionário. Os animais foram anestesiados. A medicação pré-anestésica foi realizada com 0,05 mg/kg de acepromazina (Acepran 0,2% – Vetnil), via intramuscular. A indução foi realizada com Propofol (Ouro Fino) na dose de 4mg/kg/EV. A anestesia foi mantida com inalação de Isoflurano (Cristália) a 2%. Em seguida, um estudo de contraste foi conduzido com aplicação intravenosa de Omnipaque (600 mg de iodo/kg). Uma série de imagens foi destinada, como dados de projeção, a um computador contendo um programa capaz de examiná-las nos três planos ortogonais: sagital, coronal e axial e

combiná-las em reconstruções tridimensionais. Os dois cães pertencentes ao grupo com sinais de DCC foram investigados por tomografia computadorizada (OPTIMA 660, GE Medical System, Milwaukee, WI) para observar quaisquer anormalidades cerebrais.

Todos os exames eletrofisiológicos foram realizados de acordo com o protocolo do ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision), em uma sala escura, sem adaptação prévia.

O sistema que foi utilizado para o PVE-F e ERG foi constituído pelo Nihon Kohdem, Neuropack 2 MEB-7102 A/k, com o seu sinal digitalizado pelo DATAQ DI-158U, por meio de um cabo RS232 com dois canais acoplado a um notebook Acer Aspire 4732Z-4620.

Eletrorretinograma de campo total: Após a administração tópica do colírio midriático (Mydriacyl 1%[®]), anestésico (Anestalcon[®]) e metilcelulose a 2%, um eletrodo ativo tipo lente de contato foi posicionado sobre a córnea (ERG-JET[®]) juntamente com dois outros: o eletrodo terra, alocado na parte dorsal do animal (região cérvico torácica, entre as escápulas) e o eletrodo referência posicionado a 2 cm no canto temporal da comissura palpebral. Com os eletrodos devidamente distribuídos, os animais ficaram posicionados em decúbito esternal com a cabeça apoiada, e os estímulos luminosos foram conduzidos (um olho por vez) através do fotoestimulador (flashes com lâmpadas de LED) a cerca de 20 cm de distância do olho do animal. Nos exames de ERG fotópico, os animais foram foto adaptados por dez minutos com iluminação ambiente de 30 cds/m², para em seguida serem apresentados aos estímulos com intensidade de 3 cds/m², cinco apresentações com intervalos de 5Hz e 20 apresentações com intervalos de 30Hz (flicker).

Os sinais gravados do ERG foram analisados avaliando a amplitude e a latência (sincronismo) de dois componentes principais: a onda “a”, primeira deflexão negativa do sinal, indicativa da resposta dos fotorreceptores, seguida por um pico grande, positivo, a onda “b”, que é gerada na camada intermediária da retina (células bipolares e células de Müller). Os parâmetros analisados foram as amplitudes das respostas, medidas em microvolts (μ V), e a latência medida em milissegundos (ms). O flicker foi mensurado conforme o ISCEV, onde no traçado foram escolhidos quatro picos medianos de maior elevação, sendo medidos em amplitudes e intervalos de ocorrência.

A avaliação pós retiniana se deu por meio do exame de Potencial Visual Evocado por flashes de luz. Todos foram mantidos acordados e sem uso de colírios anestésicos e

midriáticos. O tamanho do crânio foi medido pelo comprimento da articulação fronto-nasal à protuberância occipital (Fig. 1). O exame foi realizado em ambos os olhos, um de cada vez, enquanto um olho era estimulado o olho contralateral era mantido fechado com um tampão de borracha para não causar interferência nos resultados. Foram realizados 70 estímulos a uma frequência de 1 Hz.

Figura 1. Medição do crânio iniciando pela protuberância occipital até a articulação fronto-nasal.



Fonte: Arquivo pessoal.

Após a contenção manual dos animais, os eletrodos monopolares subdérmicos foram inseridos subcutaneamente e distribuídos objetivando adquirir a captura de uma resposta evocada cortical visual medialmente aos dois lobos occipitais (eletrodo ativo colocado na altura da crista sagital externa) (Fig. 2). Os eletrodos terra e referência não sofreram variação de posição, ficando respectivamente entre os dois olhos (Pz) e sobre a articulação frontonasal (Fpz), conforme Odom *et al.*, 2006. Os registros do PVE foram constituídos por 3 picos, denominados negativo e positivo. As respostas foram obtidas através da latência dos picos identificados por N2, P2, N3, P3, N4 e P4 medidas em ms, e pela amplitude pico-a-pico N2–P2, P2–N3, N3–P3, P3–N4 e N4–P4 medidas em μV .

Figura 2. Posicionamento dos eletrodos no PVE-F, segundo Odom *et al.*, 2006.



Fonte: Arquivo pessoal.

As variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão. A aderência das variáveis contínuas a distribuição normal foi testada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As diferenças de medida de tendência central foram testadas por meio de ANOVA (quando normal) ou Kruskal-Wallis (quando não normal). O nível de significância adotado foi de 5% e o software utilizado foi o R Core Team 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O questionário utilizado durante a pesquisa encontra-se no Anexo 4. A primeira etapa permite obter informações relacionadas a identificação do tutor (nome / contato) e do animal (idade / gênero / raça e porte do animal). A primeira etapa também possibilitou recolher dados acerca da idade que o animal tinha quando o tutor o adquiriu. Como a disfunção cognitiva é um processo de neurodegeneração progressivo, é fulcral saber se os donos perceberam alterações relacionadas ao comportamento do animal que tivessem ocorrido com o passar da idade.

A segunda etapa do questionário recolhe dados relacionados aos sinais ou alterações comportamentais, para posterior classificação da capacidade cognitiva dos animais do

estudo. Esta etapa, foi baseada em um estudo de Rofina *et al.* (2006). O paralelismo entre as alterações comportamentais e o processo de neurodegeneração foi examinado através dos pesquisadores Kiatipattanasakul *et al.* (1996), citado no estudo de Rofina (2006). Para isso, foi desenvolvido cotações condizentes com cada parâmetro preenchido pelo tutor. As cotações estão caracterizadas no Anexo 4 (etapa II). Após o preenchimento dos questionários, foi realizado a soma de todas as cotações referentes às alíneas preenchidas. O resultado, por sua vez, representa um escore que possibilita classificar se o animal apresenta um envelhecimento normal, disfunção cognitiva leve ou disfunção cognitiva severa (tab. 4, 5, 6 e 7). Quanto maior a cotação, mais grave é o processo de neurodegeneração.

Tabela 4. Critério para avaliação da Disfunção Cognitiva Canina (Kiatipattanasakul *et al.*, 1996).

< 21 pontos	Envelhecimento normal
21 – 29 pontos	Disfunção Cognitiva leve
> 29 pontos	Disfunção Cognitiva severa

Tabela 5. Avaliação de cada animal do Grupo DCC após somatório do questionário adaptado por Rofina *et al.* (2006).

ANIMAL	ENVELHECIMENTO NORMAL	DISFUNÇÃO LEVE	DISFUNÇÃO SEVERA
1			X
2		X	
3		X	
4			X
5			X
6		X	

Tabela 6. Avaliação de cada animal do Grupo Controle 1 após somatório do questionário adaptado por Rofina *et al.* (2006).

ANIMAL	ENVELHECIMENTO NORMAL	DISFUNÇÃO LEVE	DISFUNÇÃO SEVERA
1	X		
2	X		
3	X		
4	X		

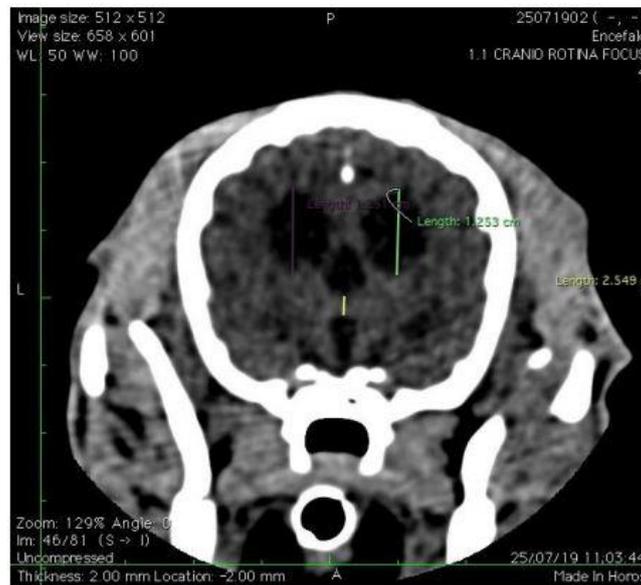
Tabela 7. Avaliação de cada animal do Grupo Controle 2 após somatório do questionário adaptado por Rofina *et al.* (2006).

ANIMAL	ENVELHECIMENTO NORMAL	DISFUNÇÃO LEVE	DISFUNÇÃO SEVERA
1	X		
2	X		
3	X		
4	X		

A parte III, IV, V e VI do questionário, foram constituídas por perguntas a respeito de outras alterações comportamentais apresentadas pelo animal; sobre a alimentação do mesmo – se fazia uso de ração específica para animais idosos (enriquecida com antioxidantes); se reconhecia que o animal sofria algum tipo de demência e se o tutor desempenhava alguma prática de atividades recentemente e quando o animal era jovem. Todas estas etapas tinham como intuito saber se o dono estava atento às alterações que o animal apresentava e se ele estabelecia algum tipo de interação com o animal.

As alterações tomográficas comumente observadas, de acordo com estudos são: alargamento dos ventrículos, sulcos bem demarcados, ou seja, aumento do espaço subaracnóideo e atrofia do parênquima cerebral. A adesão intertalâmica está localizada aproximadamente no centro da seção sagital do cérebro. É uma grande e distinta área circular que consiste na fusão do tálamo direito e esquerdo (Su *et al.*, 1998; Tapp *et al.*, 2004). Hasegawa *et al.* (2005) referem em estudo que a espessura da adesão intertalâmica (< 5mm) pode ser um bom parâmetro para avaliar a atrofia cerebral em cães com Disfunção Cognitiva. Foi realizada a tomografia computadorizada dos animais 5 e 6 (Grupo DCC) do estudo com intuito de avaliar as alterações apresentadas (Fig. 3 e 4).

Figura 3. Tomografia Computadorizada do animal 5 (Grupo DCC), Lhasa-apso, fêmea, 15 anos. Observar a relação entre a altura ventricular e a altura do parênquima cerebral ao nível da adesão intertalâmica de 0,33. Espessura de adesão intertalâmica de aproximadamente 2mm.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 4. Tomografia Computadorizada do animal 6 (Grupo DCC), mestiço, macho, 14 anos. Observar a relação entre a altura ventricular e a altura do parênquima cerebral ao nível da adesão intertalâmica de 0,4. Espessura de adesão intertalâmica de 2mm.



Fonte: Arquivo pessoal.

Equiparando o resultado do escore da demência com os achados tomográficos, percebe-se que os animais 5 e 6 (Grupo DCC), apresentaram de acordo com o escore (tab. 5) a classificação de disfunção cognitiva severa e disfunção cognitiva leve, respectivamente. Em relação aos achados tomográficos, percebe-se que a medição da adesão intertalâmica, dos dois animais, foi menor que 5mm bem como os achados referente ao alargamento dos ventrículos e atrofia do parênquima cerebral foram semelhantes, compatíveis com a síndrome da Disfunção Cognitiva Canina.

O eletrorretinograma é fulcral para o diagnóstico de distúrbios retinianos. Foi realizado este exame eletrofisiológico com intuito de detectar processos de desmielinização do nervo ótico, que pudessem comprometer o PVE-F. Caso o animal apresentasse qualquer tipo de alteração neste exame, era excluído do estudo. O ERG foi realizado previamente ao PVE em todos os animais referente aos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo controle 2. A média referente ao ERG fotópico e ao ERG flicker estão dispostos na tabela 8. Os valores encontrados estão de acordo com dados normativos da literatura.

Tabela 8. Média referente às latências e amplitudes das ondas a e b nos grupos do estudo.

	Grupos			p-valor
	DCC	GC1	GC2	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
Lat onda a	19,6 (6,9) b	12,2 (2,6) a	11,0 (4,1) a	0,007 ^A
Lat onda b	43,7 (22,6)	31,4 (2,2)	29,3 (2,8)	0,082 ^A
AMP onda a	29,7 (16,4)	17,8 (13,9)	22,0 (13,7)	0,332 ^A
AMP onda b	71,7 (34,6)	101,0 (45,3)	104 (37,1)	0,289 ^A
Flicker Lat	36,6 (7,0)	33,3 (0,9)	34,1 (0,6)	0,072 ^K
Flicker AMP	40,8 (16,7)	45,1 (13,2)	49,9 (13,9)	0,520 ^A

Legenda: GC1 – Grupo controle 1. GC2 – Grupo Controle 2. DP – Desvio Padrão. A – ANOVA. K – Teste de Kruskal-Wallis. a,b subgrupos distintos ao nível de 5% para o teste de Tukey.

Como existem poucas técnicas diagnósticas para demência em cães, o PVE-F tem sido estudado com mais veemência para este propósito (Kimotsuki *et al.*, 2005). Todos os exames foram realizados de acordo com o protocolo do ISCEV, em um único canal de gravação com um eletrodo occipital na linha média; não foram utilizados colírios

midriáticos ou fármacos sedativos. Ressalta-se a utilização desses agentes pode comprometer na obtenção de dados mais precisos.

O tamanho do crânio foi medido pelo comprimento da articulação fronto-nasal à protuberância occipital. A média dos comprimentos do crânio referente ao Grupo DCC, Grupo controle 1 e Grupo controle 2 foi $9,25 \pm 1,2\text{cm}$, $11,25 \pm 0,9\text{cm}$ e $10,75 \pm 1,2\text{ cm}$ respectivamente (tab. 9).

Tabela 9. Média e desvio padrão (DP) referente aos comprimentos do crânio dos grupos DCC, Grupo Controle 1 (GC1) e Grupo Controle 2 (GC2).

<i>GRUPOS</i>	<i>MÉDIA</i>	<i>DP</i>
<i>DCC</i>	9,25	1,2
<i>GCI</i>	11,25	0,9
<i>GC2</i>	10,75	1,2

Em humanos, o registro baseia-se em uma sequência de picos positivos e negativos, com latências que variam entre 30 e 300ms, onde o pico mais considerável é o P2 em torno de 120ms (Strain *et al.*, 1986; Catalá e Castany, 2005; Odom *et al.*, 2006). O atraso do componente P2 durante o PVE-F está associado aos quadros de demência em humanos. Em cães, o pico P2 também é considerado o mais relevante (Strain *et al.*, 1990). No entanto, latências e amplitudes dos componentes do PVE-F dessas duas espécies são diferentes. O motivo é que os parâmetros de PVE-F são influenciados pelos tamanhos e formas do crânio (Gegori *et al.*, 2006).

No presente estudo, a média da latência do pico P2 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 31,8ms (p=4,5), 34,7ms (p=3,0) e 50,4ms (p=30,6) respectivamente. Nota-se que houve uma diminuição dos valores com o passar da idade. Já a média referente a latência do pico P3 nos grupos DCC, Grupo controle 1 e Grupo Controle 2 foi de 141,5 (p=58,7), 125,5 (p=55,3) e 105,9 (p=25,5) respectivamente. Percebe-se que houve um atraso tanto na latência do pico P3, quanto do pico N3 (tab. 10). Kimotsuki *et al.* (2006) referem em seu estudo que o atraso da latência P2 e dos picos posteriores a ele, em cães idosos, podem refletir algum tipo de distúrbio neurológico.

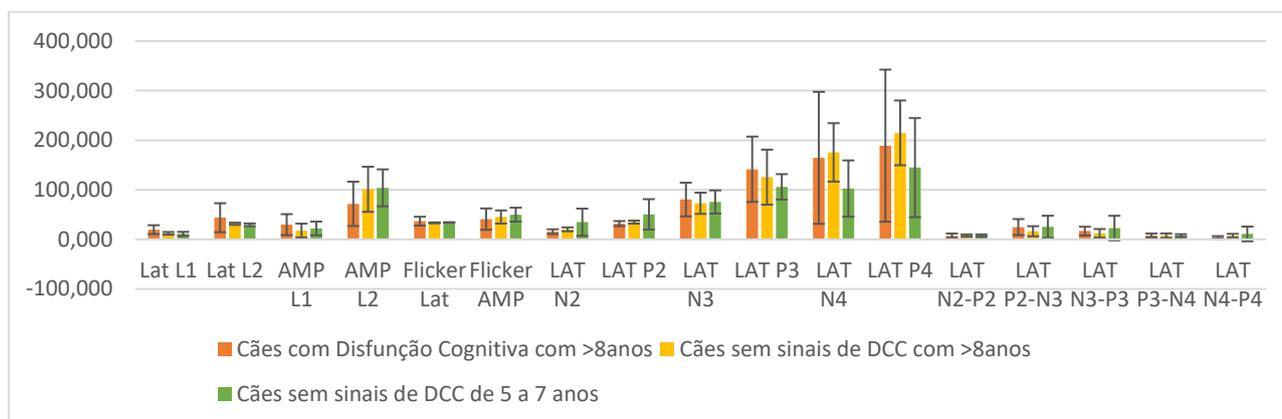
Tabela 10. Média das latências e amplitudes referente aos picos dos grupos DCC, Grupo Controle 1 (GC1) e Grupo Controle 2 (GC2).

	Grupos			p-valor
	DCC	GC1	GC2	
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	
LAT N2	15,5 (4,3)	20,2 (4,0)	34,6 (27,3)	0,086 ^A
LAT P2	31,8 (4,5)	34,7 (3,0)	50,4 (30,6)	0,126^A
LAT N3	80,4 (30,3)	72,8 (21,3)	75,5 (23,3)	0,830 ^K
LAT P3	141,5 (58,7)	125,5 (55,3)	105,9 (25,5)	0,562^K
LAT N4	164,5 (63,8)	175,4 (58,7)	102,5 (27,2)	0,052 ^K
LAT P4	189 (73,5)	214,9 (65,1)	144,8 (47,9)	0,236 ^A
AMP N2-P2	7,3 (4,0)	7,6 (2,3)	7,7 (2,2)	0,956 ^A
AMP P2-N3	24,8 (14,4)	16,4 (10,1)	25,1 (22,5)	0,508 ^K
AMP N3-P3	16,6 (7,9)	12,1 (8,7)	22,7 (24,7)	0,433 ^A
AMP P3-N4	7,8 (2,0)	7,3 (4,6)	7,5 (1,4)	0,975 ^A
AMP N4-P4	3,7 (1,3)	7,5 (3,6)	10,9 (7,1)	0,108 ^A

Legenda: DP – Desvio Padrão. A – ANOVA. K – Teste de Kruskal-Wallis. a,b subgrupos distintos ao nível de 5% para o teste de Tukey.

O Gráfico 1 compara as médias referente às latências e amplitudes dos grupos DCC, GC1 e GC2 no Potencial Visual Evocado por Flashes de luz e no Eletrorretinograma de campo total.

Gráfico 1. Comparação das médias referente a cada grupo do estudo no PVE-F e ERG de campo total.



Os registros dos animais pertencentes ao grupo controle 1 e grupo controle 2 apresentaram-se dentro da normalidade e não tiveram diferença estatística.

Kimotsuki *et al.* (2006) estudaram as alterações associadas à idade em cães da raça Beagle registradas pelo Potencial Visual Evocado por flashes de luz. As formas de onda do PVE-F eram semelhantes às de humanos. Não houve diferença significativa nas latências N1 e P1; no entanto, houve um atraso nas latências P2, N2 e P3 em cães idosos. A média das latências P1, N1 e P2 foi de 53ms e N2 de 81ms. O estudo conclui que o PVE-F é útil para avaliar não apenas as vias visuais de animais idosos, mas também algumas alterações neurológicas, como relatados em humanos com demência.

Strain *et al.* (1990), realizaram um estudo com 15 cães da raça beagle adultos, com idade entre 2 e 5 anos e clinicamente normais. Os registros foram feitos no escuro, porém sem o uso de adaptação, colírios midriáticos, sedativos ou fármacos anestésicos. Nos resultados, o pico P2 foi o mais proeminente, por volta de 54,5 ms. Os resultados indicaram que os PVEs caninos podem ser fielmente registrados em estudos clínicos ou experimentais sem sedação ou anestesia, adaptação ao escuro ou midriáticos.

Em um estudo de potencial visual evocado por flashes de luz em cães da raça Lulu da Pomerânia normais e com disfunção cognitiva, os autores identificaram latências prolongadas e amplitudes diminuídas. Para os registros dos PVE-F os cães foram sedados com Cloridrato de Dexmedetomidina[®] para evitar qualquer tipo de artefato. Os componentes do PVE-F no grupo de animais com DCC apresentaram latências prolongadas ($p < 0,05$) e P3 ($p < 0,05$) em comparação com os cães adultos. A partir da análise de regressão pode-se prever que o pico P2 apresentou valores próximos a 75,06ms. Em conclusão, o PVE-F é uma ferramenta promissora e pode ser útil no estudo das demências humanas (Hamnilrat *et al.*, 2015).

CONCLUSÕES

O PVE-F é um exame objetivo, simples, não invasivo e deve ser priorizado em estágios iniciais da doença neurodegenerativa. A utilização do PVE-F deve ser considerada como uma ferramenta útil para avaliar e acompanhar a progressão da DCC.

REFERÊNCIAS

CATALÀ, J.; CASTANY, M. Pruebas electrofisiológicas: ¿ qué, cuándo, cómo y por qué? (2ª parte). *Anales de Ofalmología*, v. 13, n. 2, p. 76-90, 2005.

CHIAPPA, K.H.; HILL, R.A. Pattern-shift visual evoked potentials: interpretation. In: CHIAPPA, K.H. (Ed.). *Evoked potentials in clinical medicine*. Lippincott-Raven Publishers, cap.3, p.95-146, 1997.

EMERSON R.G.; WALCZAK T.S.; PEDLEY T.A. Electroencephalography and Evoked Potentials. In: Rowland LP, ed. *Merritt's Neurology*. 10. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 64-73, 2000.

FELGUEIRA, R.M.; GUILHOTO, L.M. de F.F. Estudo normativo do potencial evocado visual por padrão reverso. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v.11, n.4, p.171-175, 2005.

FERREIRA, N. V. C.; SOUZA, E. H. L. S.; SILVA, J. K. A.; SILVA, V. L.; SOUZA, B. O. F.; SÁ, F. B. Potencial visual evocado por padrão reverso com tabuleiro de xadrez em gatos domésticos adultos. *Ciência Rural*, v. 45, p. 842-847, 2015.

FUHR P.; BORGGREFE-CHAPPUIS A.; SCHINDLER C.; KAPPOS L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain: a journal of neurology*, v. 11, p. 2158-2162, 2001.

GREGORI, Bruno et al. Vep latency: Sex and head size. *Clinical neurophysiology*, v. 117, n. 5, p. 1154-1157, 2006.

HAMNILRAT, Thanawut et al. Flash Visual Evoked Potentials in Normal Pomeranian Dogs and Those with Canine Cognitive Dysfunction. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, v. 45, n. 3, p. 323-329, 2015.

HARDING, G. F.; WRIGHT, C. E.; ORWIN, A. Primary presenile dementia: the use of the visual evoked potential as a diagnostic indicator. *The British Journal of Psychiatry*, v. 147, p. 529-532, 1985.

HASEGAWA, DAISUKE et al. Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Veterinary Radiology & Ultrasound*, v. 46, n. 6, p. 452-457, 2005.

HEAD, E. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*, p.1384–1389, 2013.

KIATIPATTANASAKUL, W.; NAKAMURA, S. I.; HOSSAIN, M. M.; NAKAYAMA, H.; UCHINO, T.; SHUMIYA, S., et al. Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathologica*, p. 242-248, 1996.

KIMOTSUKI, T. et al. Age-associated changes of flash visual evoked potentials in dogs. *Journal of veterinary medical science*, v. 68, n. 1, p. 79-82, 2006.

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*, v. 42, p. 749–768, 2012.

ODOM, J. V.; BACH, M.; BARBER, C.; BRIGELL, M.; MARMOR, M. F.; TORMENE, A. P.; HOLDER, G. E.; VAEGAN. Visual evoked potentials standard. In: HECKENLIVELY, J. R.; ARDEN, G. B. *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. 2. Ed. Massachusetts: Mit Press, p. 301-308, 2006.

OYAMADA, M.K. Eletrofisiologia em neuroftalmologia. In: RODRIGUES-ALVES, C.A. *Neuroftalmologia*. São Paulo: Roca, p. 343-362, 2000.

PHILPOT, M. P.; AMIN, D.; LEVY, R. Visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with age and severity. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, v. 5, p. 319-323, 1990.

ROFINA, J.; EDEREN, A. V.; TOUSSAINT, M.; SECRÈVE, M.; SPEK, A. V.; MEER, I. V., et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, p. 216-226, 2006.

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. *Veterinary Journal*, v.188, p. 331–336, 2011.

SCHUTT, T.; TOFT, N.; BERENDT, M. Cognitive function, progression of age-related behavioral changes, biomarkers, and survival in dogs more than 8 years old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p.1569–1577, 2015.

STRAIN, G.M.; OLCOTT, B.M.; HOKETT, L.D. Electroretinogram and visual-evoked potential measurements in Holstein cows. *American Journal of Veterinary Research*, v.47, p. 1079-1081, 1986.

STRAIN, George M.; JACKSON, Rose M.; TEDFORD, Bruce L. Visual evoked potentials in the clinically normal dog. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 4, n. 4, p. 222-225, 1990.

TAPP, P. Dwight et al. Frontal lobe volume, function, and β -amyloid pathology in a canine model of aging. *Journal of Neuroscience*, v. 24, n. 38, p. 8205-8213, 2004.

TUMAS V.; SAKAMOTO A.C. Anormalidades do potencial visual por padrão reverso em pacientes com esclerose múltipla definida. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, v. 53, n. 4, p. 743-748, 1995.

SU, Min-Ying et al. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiology of aging*, v. 19, n. 5, p. 479-485, 1998.

ARTIGO 2

(A ser submetido a revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia ISSN 1678-4162)

Estudo comparativo entre a tonometria de rebote e a tonometria de aplanção em cães idosos

Comparative study between rebote tonometry and aplanation tonometry in elderly dogs

C. Faienstein¹, S. Ingrand², F. M. G. S. Del Villar³, A. P. V. Barbosa⁴, F. B. de Sá⁵

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal pela UFRPE.
2. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal pela UFRPE.
3. Graduanda do Centro Universitário Brasileiro – Recife/PE.
4. Graduanda da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).
5. Professor Associado IV do Departamento de Morfologia Animal da UFRPE.

Endereço para correspondência: cristianefaienstein@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0806-9155>

RESUMO

Diversos métodos foram desenvolvidos para estimar a pressão intraocular. Na veterinária, os mais utilizados são a tonometria de aplanção e rebote. O objetivo do estudo foi comparar a tonometria de aplanção e rebote em cães idosos. **Material e Métodos:** foram incluídos no estudo 24 olhos de 12 pacientes, sendo dividido em 2 grupos: Grupo de animais idosos (AI) e Grupo Controle (GC). O grupo de animais idosos foi constituído por 8 animais (16 olhos) e o grupo controle por 4 animais (8 olhos). **Resultados:** A média do Grupo AI, referente ao tonômetro de aplanção foi de 11,5 mmHg ($p=4,49$). Já a média, relativo ao tonômetro de rebote, foi de 16,8 mmHg ($p=2,19$). **Conclusão:** Não houve diferença estatística entre os valores obtidos na tonometria de rebote e na tonometria de aplanção em cães idosos.

Palavras-chave: pressão intraocular, cães idosos, pressão arterial, Tono-Pen Vet™, Tonovet Plus Icare®

ABSTRACT

Several methods have been developed to estimate intraocular pressure. In veterinary medicine, the most used are applanation and rebound tonometry. The aim of the study was to compare applanation and rebound tonometry in elderly dogs. **Material and Methods:** 24 eyes of 12 patients were included in the study, being divided into 2 groups: Group of elderly animals (AI) and Control Group (CG). The group of elderly animals consisted of 8 animals (16 eyes) and the control group of 4 animals (8 eyes). **Results:** The mean of Group AI, referring to the applanation tonometer was 11.5 mmHg ($p = 4.49$). The mean, relative to the rebound tonometer, was 16.8 mmHg ($p = 2.19$). **Conclusion:** There was no statistical difference between the values obtained in the rebound tonometry and in the applanation tonometry in elderly dogs.

Keywords: intraocular pressure, elderly dogs, blood pressure, Tono-Pen Vet™, Tonovet Plus Icare®.

INTRODUÇÃO

Animais geriátricos têm grande probabilidade de adquirir patologias que geram alteração na pressão intraocular; se não tratadas, podem ocasionar perda da visão. Algumas doenças devem ser levadas em consideração para que tal acontecimento ocorra: catarata, alterações do disco óptico, luxação do cristalino, glaucoma, uveítes entre outros (Gelat, 2003; Laus, 2007). Sabe-se que a espessura central da córnea central e o raio de curvatura da córnea sofrem uma série de mudanças com o passar da idade (Zhang *et al.*, 2017).

Durante o envelhecimento canino torna-se importante realizar um exame clínico detalhado verificando a função de todos os sistemas e seus efeitos na saúde (Landsberg e Araujo, 2005). Portanto deve ser realizada uma anamnese detalhada, exames físicos minuciosos, bem como um hemograma e perfil bioquímico completo e aferição da pressão arterial (Feitosa, 2014). Na rotina oftalmológica é de fundamental importância a avaliação da PIO (pressão intraocular) durante a semiotécnica oftálmica desses animais, pois esta pode elencar um possível diagnóstico de uveíte e glaucoma (Russanen *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2011). Variações na estrutura corneana geram alterações nas medidas da PIO (Zhang *et al.*, 2017).

A tonometria é a mensuração da pressão intraocular. O humor-aquoso, um ultrafiltrado de plasma produzido pelo corpo-ciliar e drenado pelo ângulo irido-trabeculo-

corneano, gera uma tensão sobre a córnea e esclera. Diversos métodos empregam essa tensão para estimar a pressão intraocular. Pode ser realizado através da edentação, aplanção e rebote (Slatter, 2005).

O princípio da tonometria de aplanção é que a resistência de uma determinada esfera é igual a pressão no interior dessa esfera, Lei de Imbert-Fick (Slatter, 2005). Entre os tonômetros de aplanção utilizados, destaca-se o tonômetro de aplanção eletrônico – Tono-Pen[®] - por ser mais útil em animais domésticos (Gelatt, 2003). É um tonômetro portátil, leve, necessita de calibração e uso de um anestésico tópico antes de utilizá-lo. Para se obter a média referente às aferições, vários toques na córnea devem ser realizados. Quando ocorre a determinação de uma leitura média válida, o dispositivo emite um som indicando o final do procedimento (Frenkel *et al.*, 1988; Betinjane, 2009).

Com intuito de aferir a pressão intraocular (PIO) de forma não invasiva, foi desenvolvida a tonometria de rebote. Este tonômetro possui a versão humana (Icare[®]) e veterinária (Tonovet[®]) (García-Resúa *et al.*, 2006); apresenta facilidade e precisão durante o uso (Jeong *et al.*, 2007). Possui em sua estrutura uma sonda magnetizada que é impulsionada, por duas molas, até a córnea do animal, conferindo a PIO. A média é feita a após seis disparos sobre a córnea, sem haver necessidade do uso prévio de colírio anestésico (Wang *et al.*, 2005).

O objetivo do estudo foi comparar a tonometria de aplanção e rebote em cães idosos.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi delineada de acordo as normas internacionais da ARVO – Association for Research in Vision and Ophthalmology e após a aprovação do Comitê de Ética Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, com a licença de nº 132/2017.

Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados 12 cães no total. O primeiro grupo, Grupo de animais idosos (AI), foi constituído por 8 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade a partir de 8 anos (Schutt *et al.*, 2015), vacinação e vermifugação atualizada, clinicamente sadios (tab. 1), atendidos no ambulatório de Oftalmologia Veterinária e Clínica Geral do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo de animais idosos.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO
1	DASCHUND	10 ANOS	FÊMEA
2	DASCHUND	13 ANOS	MACHO
3	SRD	10 ANOS	FÊMEA
4	POODLE	8 ANOS	FÊMEA
5	YORKSHIRE	11 ANOS	FÊMEA
6	CHIHUAHUA	8 ANOS	FÊMEA
7	YORKSHIRE	13 ANOS	MACHO
8	SRD	21 ANOS	FÊMEA

O segundo grupo, grupo controle (GC), foi composto por 4 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade entre 5 e 7 anos (tab. 2).

Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO	PESO
1	COCKER SPAIN	5 ANOS	FÊMEA	13,3KG
2	POODLE	6 ANOS	MACHO	3,0KG
3	POODLE	7 ANOS	FÊMEA	5,2KG
4	SRD	7 ANOS	MACHO	4,5KG

Antes do início do estudo, todos os animais foram submetidos a exame clínico geral, oftalmológico e exames laboratoriais – hemograma; bioquímicos como: ALT (Alanina aminotransferase), AST (aspartato *aminotransferase*), uréia, creatinina, glicose, proteína C reativa; aferição da pressão arterial e ultrassonografia ocular.

Foi realizada uma anamnese detalhada de todos os animais do estudo e posteriormente estes foram submetidos a um exame clínico geral onde foram avaliados tais parâmetros:

estado geral, coloração das mucosas, tempo de perfusão capilar (TPC), linfonodos, hidratação, temperatura, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore corporal (Anexo 1).

As amostras de sangue foram coletadas através da venopunção jugular. Os materiais foram acondicionados em tubos estéreis sem EDTA. Após a centrifugação, os soros foram obtidos e mantidos em freezer a -20°C , no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário da UFRPE, até o processamento. As amostras de sangue para hemograma, TSH e T4 livre foram enviadas para o laboratório Labpet (Labpet Laboratório Veterinário – Recife-PE, Brasil), parceira do projeto.

Para aferição da pressão arterial foi escolhido o método oscilométrico (Fig. 1). O exame consistiu em ambientalização dos animais por 30 minutos em uma sala tranquila com luminosidade controlada. Foram realizadas sete aferições; o maior e o menor valor foram excluídos e assim com o restante feito a média aritmética.

Figura 1. Aferição da pressão arterial dos animais do estudo através do método oscilométrico.



Fonte: Arquivo pessoal

Animais com alterações em quaisquer destes exames, mesmo que isoladamente, foram excluídos do estudo.

A ultrassonografia ocular (Fig. 2) foi realizada após utilização do colírio anestésico a base de Cloridrato de Proximetacaína (Anestalcon[®] colírio – Allergan). Para este exame

foi utilizado o aparelho M-Turbo (Sonosite), transdutor linear de 6 a 13mHz (modo B), posicionado diretamente sobre a córnea, utilizando-se gel condutor para ultrassom, em cortes axiais verticais e horizontais, além dos cortes transversais.

Figura 2. Ultrassonografia ocular em um cão do estudo.



Fonte: Arquivo pessoal

Animais com alterações em qualquer segmento do bulbo ocular que viessem a comprometer a pressão intraocular, foram excluídos do estudo.

Na semiotécnica oftálmica (Anexo 2), foram incorporados os testes lacrimais de Schirmer (Teste de Schirmer – Ophthalmos), teste de ameaça, reflexos pupilares diretos e consensuais, teste da bola de algodão, ofuscamento, tonometria de aplanção (Tono-Pen Vet[®] – Reichert) e rebote (Tonovet Plus[®] – Icare), seguido pela oftalmoscopia direta e indireta (Oftalmoscópio PanOptic – Welch Allyn). O horário escolhido para as aferições da PIO, foi antes da 12:00h, com intuito de evitar temperaturas mais elevadas. Iniciou-se a tonometria de rebote (Fig. 3) nos olhos direito e esquerdo de todos os animais do estudo. Logo após foi instilado uma gota de colírio anestésico, Cloridrato de Proximetacaína (Anestalcon[®] colírio – Allergan), um minuto antes da tonometria de aplanção (Fig. 4). Evitou-se a contenção em região cervical pois esta pode superestimar os valores do exame.

Figura 3. Realização da tonometria de rebote através do Tonovet Plus Icare® nos animais do estudo.



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 4. Realização da tonometria de aplanação através do Tono-Pen Vet™ nos animais do estudo.



Fonte: Arquivo pessoal

A análise estatística dos dados foi realizada pelo EXCEL. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizado a aferição da pressão arterial de todos os integrantes pertencentes ao grupo de animais idosos. Esta etapa tinha como objetivo determinar a influência da pressão arterial sobre a pressão intraocular. Para aferição da pressão arterial foi escolhido o método oscilométrico. O exame consistiu em ambientalização dos animais por 30 minutos em uma sala tranquila com luminosidade controlada. Foram realizadas sete aferições; o maior e o menor valor foram excluídos e assim com o restante, feito a média aritmética (tab. 3).

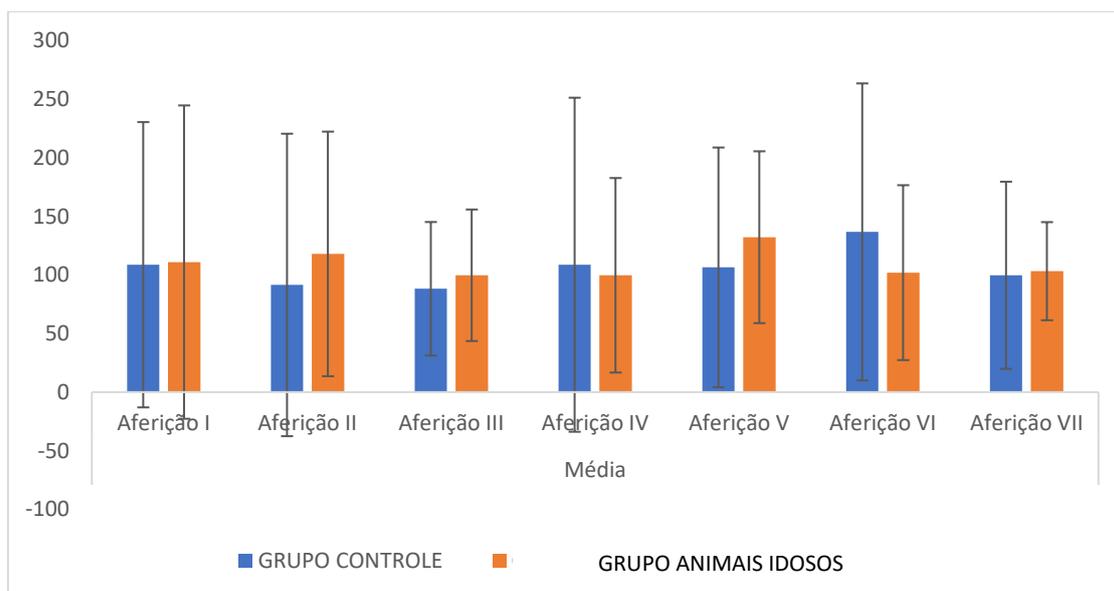
Tabela 3. Relação entre as sete aferições realizadas no Grupo de animais idosos pelo método oscilométrico, expressas em mmHg.

Animal	Aferição I			Aferição II			Aferição III			Aferição IV			Aferição V			Aferição VI			Aferição VII		
	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD	Média	PAS	PAD
XANDU	102	187	81	52	68	47	120	164	78	86	90	76	134	141	129	101	108	98	123	136	122
BEBEL	44	109	30	158	175	155	64	131	44	81	128	65	93	100	73	167	179	154	74	110	60
KELLY	197	197	122	54	57	47	68	84	65	167	184	163	63	72	56	168	174	164	101	108	93
GALEGA	92	165	59	102	146	54	101	144	79	101	142	67	136	139	124	111	146	65	101	148	63
LARA	120	129	113	129	137	119	90	107	87	168	168	135	81	117	76	53	57	46	101	110	95
TODY	91	96	69	48	35	46	112	115	106	41	50	41	100	151	22	51	89	25	50	69	27
DINHO	186	197	130	196	196	131	130	181	96	149	202	112	169	198	97	129	179	90	129	176	96
KIKA	47	52	44	99	126	96	67	74	61	41	47	35	179	183	172	175	186	172	133	136	125

O valor de referência da média (PAM) pelo método oscilométrico é de 60 a 100mmHg (Meurs *et al.*, 2000). A média do Grupo de animais idosos foi de $107,4 \pm 14,83$; seis animais apresentaram valores pouco acima da média (Gráfico 1). Ressalta-se que os mesmos estavam bastante agitados durante as aferições.

Segundo Brown e Henik (1998), há uma forte relação entre a injúria ocular e hipertensão em cães e gatos. Esta etapa teve como objetivo excluir todos os animais que tivessem valores discrepantes de PAM em relação aos valores de referência.

Gráfico 1. Comparação das PAM entre os grupos Controle e Animais Idosos nas sete aferições pelo método oscilométrico.



Tonometria de aplanção e rebote: foram incluídos no estudo 24 olhos de 12 pacientes, sendo dividido em 2 grupos: Grupo de animais idosos (AI) e Grupo Controle (GC). O grupo de animais idosos foi constituído por 8 animais (16 olhos) e o grupo controle por 4 animais (8 olhos). A tabela 4 demonstra que não houve diferença significativa entre a tonometria de aplanção e rebote dos animais do Grupo de animais idosos. A média do Grupo AI, referente ao tonômetro de aplanção foi de 11,5 mmHg ($p=4,49$). Já a média, relativo ao tonômetro de rebote, foi de 16,8 mmHg ($p=2,19$).

Tabela 4. Média do Grupo AI referente ao tonômetro de aplanção e rebote.

TONOMETRIA	\bar{X}
APLANAÇÃO (Tono-Pen Vet™)	11,5 ± 4,49 mmHg
REBOTE (Tonovet Plus Icare®)	16,8 ± 2,19 mmHg

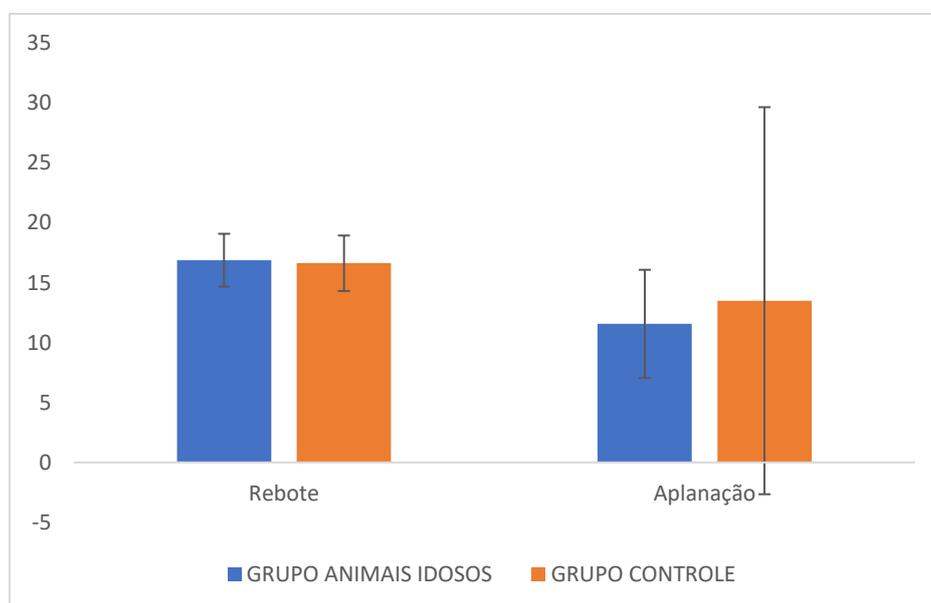
A média do Grupo Controle, referente ao tonômetro de aplanção foi de 13,5mmHg ($p=7,73$) e a média, relativo ao tonômetro de rebote, foi de 16,6mmHg ($p=1,10$) (tab. 5).

Tabela 5. Média do Grupo Controle referente ao tonômetro de aplanção e rebote.

TONOMETRIA	\bar{X}
APLANAÇÃO (Tono-Pen Vet™)	13,5 ± 7,73 mmHg
REBOTE (Tonovet Plus Icare®)	16,6 ± 1,10 mmHg

O gráfico 2 compara as médias dos tonômetros de aplanção e rebote relacionando a diferença entre os animais pertencentes ao Grupo Animais Idosos e Grupo Controle.

Gráfico 2. Comparação dos valores da PIO média de cães do Grupo Animais Idosos e Grupo AI, expressa em mmHg, aferido com os tonômetros de rebote e de aplanção.



Não houve diferença estatística entre as médias dos grupos AI e GC como também não houve diferença entre os valores do olho esquerdo em relação ao olho direito, uma vez que a diferença entre 2mmHg entre os olhos é considerado normal.

Durante o estudo foi constatado algumas vantagens nas medições realizadas com o Tonovet Plus Icare® em comparação ao Tono-Pen Vet™: as medições foram mais rápidas, os animais não apresentaram desconforto e as mensurações não exigiam a instilação prévia de colírios anestésicos.

Diversos autores relatam em estudos que as PIOs medidas pelo Tono-Pen™ normalmente são maiores do que as medidas pelo Tonovet Icare®, pois há uma tendência

do tonômetro de aplanção superestimar os valores (Kotecha *et al.*, 2005; Tonnu *et al.*, 2005). Esses dados diferem do encontrado no presente estudo, pois a média do Grupo AI, referente ao tonômetro de aplanção foi de 11,5 mmHg (p=4,49); a média, relativo ao tonômetro de rebote, foi de 16,8 mmHg (p=2,19). Já a média do Grupo Controle, referente ao tonômetro de aplanção foi de 13,5mmHg (p=7,73) e a média, relativo ao tonômetro de rebote, foi de 16,6mmHg (p=1,10).

Pereira (2010) estabeleceu os valores de referência da PIO em coelhos adultos sem efeitos de tranquilizantes através do tonômetro de rebote (Tonovet Icare®) e o tonômetro de aplanção (Tono-Pen Avia™). A média da PIO com o Tonovet™ foi de $9,51 \pm 2,62$ mmHg e $15,44 \pm 2,16$ mmHg com o Tono-Pen Avia™. Houve diferença estatística significativa entre os valores obtidos com os dois tonômetros (p<0,001). Este estudo concluiu que o Tono-Pen Avia™ é mais variável e superestima a PIO de coelhos quando comparado ao Tonovet Icare®.

Gloe *et al.* (2019) fizeram um estudo para determinar a exatidão e a precisão de quatro tonômetros: Tonovet Plus Icare®, Tonovet Icare® (calibrado para cães), Tono-Pen Vet™ e o Tono-Pen Avia Vet™ em olhos normais de coelhos. Os valores da PIO obtidos com o Tonovet Plus Icare® foram significativamente mais próximos da PIO manométrica do que os obtidos com os outros tonômetros testados. Todos os tonômetros tinham altos níveis de precisão, embora o Tonovet Plus Icare® e o Tonovet Icare® fossem significativamente mais precisos em comparação com o Tono-Pen AVIA Vet™. O desfecho do trabalho é que o Tonovet Plus Icare® é uma escolha apropriada para medir a PIO em olhos de coelho, tanto em pesquisas quanto em ambientes clínicos.

No estudo de Giannakopoulou e Williams (2019) foi realizado uma comparação da PIO através dos tonômetros Tonopen XL, Tonovet e Tonovet Plus em 50 olhos de cães com pressão intraocular normal e anormal. Os valores encontrados para o Tonopen XL, Tonovet e Tonovet Plus foi $20,0 \pm 11,4$, $22,2 \pm 12,8$ e $25,7 \pm 14,2$ mmHg (p=0,084) respectivamente. O estudo ressalta que tonômetros diferentes fornecem resultados heterogêneos de PIO, concluindo que comparações entre tonômetros não é apropriado.

Estudos em humanos comprovam que a idade pode estar intimamente associada a uma superestimação da pressão intra-ocular (Rochtchina *et al.*, 2002; Kotecha *et al.*, 2005; Tonnu *et al.*, 2005). Esta evidência surgiu após alguns trabalhos provarem que o aumento da idade leva ao enrijecimento da córnea e conseqüentemente uma maior

resistência promovendo um aumento das leituras da PIO (Friedenwald, 1937; Zhang *et al.*, 2017). Essa observação tem como intuito encorajar novas pesquisas a serem realizadas avaliando a resistência corneana com o passar da idade e às alterações da PIO em diversas espécies.

CONCLUSÕES

Não houve diferença estatística entre os valores obtidos na tonometria de rebote e na tonometria de aplanção em cães idosos. Ambos os tonômetros são eficazes, fáceis de usar, porém as principais vantagens do Tonovet Plus Icare® era que ele não exigia o uso de anestesia tópica prévia e permitia medições mais rápidas.

REFERÊNCIAS

BETINJANE, A.J. Tonometria, tonografia e testes de sobrecarga In: YAMANE, R. *Semiologia ocular*. 3 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, cap. 12, p.183-191, 2009.

BROWN, S.A.; HENIK, R.A. Diagnosis and treatment of systemic hypertension. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, v.28, p.1481- 1493, 1998.

FEITOSA, F. L. F. *Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico*. 3. Ed. São Paulo: Roca, p. 39-50, 2014.

FRENKEL, R.E.P.; HONG, Y.J.; SHIN, D.H. Comparison of the Tono-Pen to the Goldmann Applanation Tonometer. *Archives of Ophthalmology*, v.106, p.750-753, 1988.

FRIEDENWALD, Jonas S. Contribution to the theory and practice of tonometry. *American journal of ophthalmology*, v. 20, n. 10, p. 985-1024, 1937.

GARCÍA-RESÚA, C.; GONZÁLEZ-MEIJOME, J.M.; GILINO, J.; YEBRA-PIMENTEL, E. Accuracy of the new icare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optometry ans Vision Science*, v.83, n.2, p.102-107, 2006.

GELAT, K.N. *Manual de oftalmologia veterinária*. Barueri-SP: Manole, cap.1, p.15-17, 2003.

GIANNAKOPOULOU, N.; WILLIAMS, D. Comparison of intraocular pressure measurement by three tonometers, the TonopenXL, Tonovet and TonovetPlus in the eyes of 50 dogs with a range of normal and abnormal intraocular pressures. In: BSAVA Congress Proceedings 2019. BSAVA Library, p. 508-508, 2019.

GLOE, S. et al. Validation of the Icare® TONOVET plus rebound tonometer in normal rabbit eyes. *Experimental eye research*, v. 185, p. 107698, 2019.

JEONG, M.; KIM, Y.; YI, N.; PARK, S.; KIM, W.; KIM, S.; CHAE, J.; KIM, J.; LEE, H.; SEO, K. Comparison of the rebound tonometer (TonoVet) with the applanation tonometer (TonoPen XL) in normal Eurasian eagle owls (*Bubo bubo*). *Veterinary Ophthalmology*, v.10, n.6, p.376-379, 2007.

KIATIPATTANASAKUL, W.; NAKAMURA, S. I.; HOSSAIN, M. M.; NAKAYAMA, H.; UCHINO, T.; SHUMIYA, S., et al. Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathologica*, p. 242-248, 1996.

KOTECHA, A. et al. The relative effects of corneal thickness and age on Goldmann applanation tonometry and dynamic contour tonometry. *British Journal of Ophthalmology*, v. 89, n. 12, p. 1572-1575, 2005.

LANDSBERG, G.; ARAUJO, J. A. Behavior Problems in Geriatric Pets. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, p. 675-698, 2005.

LAUS, J.L. *Oftalmologia clínica e cirúrgica de cães e gatos*. São Paulo, Roca, 2007.

MEURS, K.M. et al. Arterial blood pressure measurement in a population of healthy geriatric dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.36, p.497-500, 2000.

PEREIRA, F. Q.. Comparação entre o tonômetro de rebote (Tonovet) e o novo tonômetro de aplanção (Tono-pen a via) durante curva diurna da pressão intraocular de coelhos adultos. 2010.

PEREIRA, F.Q. et al. Comparison of a rebound and an applanation tonometer for measuring intraocular pressure in normal rabbits. *Veterinary Ophthalmology*, v.14, n.5, p.321-326, 2011.

ROCHTCHINA, E.; MITCHELL, P.; WANG, J. J. Relationship between age and intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *Clinical & experimental ophthalmology*, v. 30, n. 3, p. 173-175, 2002.

ROFINA, J.; EDEREN, A. V.; TOUSSAINT, M.; SECRÈVE, M.; SPEK, A. V.; MEER, I. V., et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, p. 216-226, 2006.

RUSANEN, E. et al. Evaluation of a rebound tonometer (Tonovet) in clinically normal cat eyes. *Veterinary Ophthalmology*, v.13, n.1, p.31-36, 2010.

SLATTER, D. *Fundamentos de Oftalmologia Veterinária*. 3. Ed. São Paulo: Roca, p. 460-495, 2005.

SCHUTT, T.; TOFT, N.; BERENDT, M. Cognitive function, progression of age-related behavioral changes, biomarkers, and survival in dogs more than 8 years old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p.1569–1577, 2015.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. Cognitive Dysfunction Syndrome. In L. P. Tilley, & F. W. Smith, *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. Blackwell, p. 169-171, 2008.

TONNU, P. A. et al. The influence of central corneal thickness and age on intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *British Journal of Ophthalmology*, v. 89, n. 7, p. 851-854, 2005.

WANG, W.H.; MILLAR, J.C.; PANG, I.H.; WAX, M.B.; CLARCK, A.F. Noninvasive measurement of rodent intraocular pressure with a rebound tonometer. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v.46, p.4617-4621, 2005.

ZHANG, H. et al. Age-related variations of rabbit corneal geometrical and clinical biomechanical parameters. *BioMed research international*, v. 17, 2017.

ARTIGO 3

(A ser submetido a revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia ISSN 1678-4162)

Estudo comparativo entre os métodos laboratorial e portátil na análise de glicemia de cães com Disfunção Cognitiva

Comparative study between laboratory and portable blood glucose analysis methods in dogs with Cognitive Dysfunction

C. Faienstein¹, F. M. G. S. Del Villar², A. P. V. Barbosa³, F. B. de Sá⁴

1. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Biociência Animal pela UFRPE.
2. Graduanda do Centro Universitário Brasileiro – Recife/PE.
3. Graduanda da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).
4. Professor Associado IV do Departamento de Morfologia Animal da UFRPE.

Endereço para correspondência: cristianefaienstein@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0806-9155>

RESUMO

A hiperglicemia pode ocasionar um mau funcionamento cerebral, trazer danos aos vasos sanguíneos e degeneração dos nervos levando a um quadro de demência. Recentes estudos em humanos apontam que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia podem desencadear o declínio cognitivo. A mensuração deste analito é de extrema importância no acompanhamento de cães com Disfunção Cognitiva. A glicose dos cães pode ser mensurada por duas formas: método laboratorial e através do método portátil – glicosímetro – instrumento de rápido e fácil execução. **Objetivo:** comparar os métodos laboratorial e portátil na análise da glicemia em cães com disfunção cognitiva e saber se há algum dado que demonstre algum tipo de alteração associada a doença. **Material e Métodos:** foram utilizados no total 8 cães durante a pesquisa. O primeiro grupo foi constituído por 4 animais com sinais de Disfunção Cognitiva (DCC) e o segundo grupo (Controle) por 4 animais sem sinais de DCC. **Resultados:** Os níveis de glicemia do grupo DCC, através do método portátil, ficaram abaixo do limite inferior da referência. **Conclusão:** Não houve diferença estatística entre os métodos laboratorial e portátil na análise da glicemia. A mensuração de glicose do sangue venoso através do glicosímetro portátil Accu-Check® Active pode ser considerada clinicamente útil em cães. Obter um controle dos níveis glicêmicos nos animais através de exercícios e dieta pode ser um caminho importante para a prevenção de doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: hiperglicemia, hipoglicemia, demência, Accu-Check® Active

ABSTRACT

*Hyperglycemia can cause brain malfunction, damage blood vessels and nerve degeneration leading to dementia. Recent studies in humans indicate that both hyperglycemia and hypoglycemia can trigger cognitive decline. The measurement of this analyte is extremely important in the monitoring of dogs with Cognitive Dysfunction. The glucose of dogs can be measured in two ways: laboratory method and through the portable method - glucometer - instrument of quick and easy execution. **Objective:** to compare the laboratory and portable methods for the analysis of glycemia in dogs with cognitive dysfunction and to know if there is any data that demonstrates some type of alteration associated with the disease. **Material and Methods:** a total of 8 dogs were used during the research. The first group consisted of 4 animals with signs of Cognitive Dysfunction (CD) and the second group (Control) of 4 animals without signs of CD. **Results:** The blood glucose levels of the CCD group, using the portable method, were below the lower limit of the reference. **Conclusion:** There was no statistical difference between laboratory and portable methods in the analysis of blood glucose. Measurement of venous blood glucose using the Accu-Check® Active portable glucometer can be considered clinically useful in dogs. Obtaining control of glycemic levels in animals through exercise and diet can be an important way to prevent neurodegenerative diseases.*

Key words: hyperglycemia, hypoglycemia, dementia, Accu-Chek® Active

INTRODUÇÃO

A principal fonte de energia lograda pelas células é a glicose. Para isso, esta deve manter-se em equilíbrio no sangue (Bush, 2004). O cérebro é um órgão que tem uma alta demanda por glicose. Segundo Cisternas (2017), 70% da energia é utilizada pelos neurônios. A maioria dos distúrbios neurodegenerativos exibem um comprometimento metabólico crítico que engloba a captação e a utilização de glicose e atividade mitocondrial reduzida, com consequente diminuição na produção de ATP. A determinação da taxa metabólica do cérebro tem sido descrita como uma ferramenta precisa para o diagnóstico da doença de Alzheimer. Sabe-se que a administração de ativadores metabólicos, semelhantes a insulina/glucagon, podem melhorar o desempenho da memória e aprendizagem.

Alguns fatores podem elevar os níveis de glicose sanguíneo (hiperglicemia), tais como: stress, hiperadrenocorticismo, obesidade, pancreatite aguda, convulsões, diestro e

exercícios intensos (Bush, 2004). A hiperglicemia pode ocasionar um mau funcionamento cerebral, trazer danos aos vasos sanguíneos e degeneração dos nervos levando a um quadro de demência e déficit cognitivo (Yerrapragada *et al.*, 2019).

A glicose dos cães pode ser mensurada por duas formas: método laboratorial, onde é colhido em torno de 0,5ml através da venopunção da jugular; e através do método portátil – glicosímetro – instrumento de rápido e fácil execução. Demonstra precisão na determinação dos níveis glicêmicos em cães (Aleixo *et al.*, 2006).

Em cães, a glicemia é expressa em mg/dL e o valor de referência é de 60 a 125mg/dL (Tilley e Smith, 2003).

O objetivo deste trabalho é comparar os métodos laboratorial e portátil na análise da glicemia em cães com disfunção cognitiva e saber se há algum dado que demonstre algum tipo de alteração associada a doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Aspectos éticos: A pesquisa foi delineada de acordo as normas internacionais da ARVO – Association for Research in Vision and Ophthalmology e após a aprovação do Comitê de Ética Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, com a licença de nº 132/2017.

Seleção dos animais: Para o desenvolvimento do estudo foram utilizados 8 cães no total. O primeiro grupo foi formado por 4 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade a partir de 8 anos (Schutt *et al.*, 2015), com vacinação e vermifugação atualizada, clinicamente sadios, apresentando sinais de Disfunção Cognitiva (Grupo DCC) (tab. 1), atendidos no ambulatório de Oftalmologia Veterinária e Clínica Geral do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural de Pernambuco.

Tabela 1. Relação dos animais que constituíram o grupo DCC.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO
1	DASCHUND	13 ANOS	MACHO
2	YORKSHIRE	11 ANOS	FÊMEA
3	CHIHUAHUA	8 ANOS	FÊMEA
4	YORKSHIRE	13 ANOS	MACHO

O grupo controle (Grupo Controle) foi composto por 4 cães, sem distinção de sexo, de diferentes raças, com idade a partir de 8 anos, que não apresentavam sinais clínicos da Disfunção Cognitiva Canina (tab. 2).

Tabela 2. Relação dos animais que constituíram o Grupo Controle.

ANIMAL	RAÇA	IDADE	GÊNERO
1	DASCHUND	10 ANOS	FÊMEA
2	SRD	10 ANOS	FÊMEA
3	POODLE	8 ANOS	FÊMEA
4	SRD	21 ANOS	FÊMEA

Antes do início do estudo, todos os animais foram submetidos a exame clínico geral e exames laboratoriais – hemograma completo; bioquímicos como: ALT (Alanina aminotransferase), AST (aspartato *aminotransferase*), uréia, creatinina e proteína C reativa.

Exame clínico geral: Foi realizada uma anamnese detalhada de todos os animais do estudo e posteriormente estes foram submetidos a um exame clínico geral onde foram avaliados tais parâmetros: estado geral, coloração das mucosas, tempo de perfusão capilar (TPC), linfonodos, hidratação, temperatura, frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e escore corporal (Anexo 1).

Animais com alterações em quaisquer destes exames, mesmo que isoladamente, foram excluídos do estudo.

Questionário para avaliação comportamental dos cães: Foi desenvolvido um escore de demência para cada animal avaliado e aplicado um questionário (adaptado do estudo de Rofina *et al.*, 2006) com base em escalas de avaliação clínica sobre alterações

comportamentais dentro de várias categorias, tais como: desorientação, interação social, perturbações do ciclo sono-vigília e mudanças nas atividades (Anexo 4) (Schutt *et al.*, 2015).

Exames Laboratoriais: As amostras de sangue foram coletadas através da venopunção da jugular. Os materiais foram acondicionados em tubos estéreis com e sem EDTA. Após a centrifugação, os soros foram obtidos e mantidos em freezer a -20° C, no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário da UFRPE, até o processamento. As amostras de sangue para hemograma foram enviadas para o laboratório Labpet (LABPET Laboratório Veterinário, Recife-PE, Brasil), parceira do projeto. A mensuração da glicose foi realizada através do método laboratorial e portátil (ACCU CHECK® ACTIVE – Roche diagnóstica Brasil Ltda. - São Paulo/SP, Brasil).

Laboratorial (Método de referência): Foram colhidas amostras de 0,5ml de sangue venoso por venopunção da jugular. As amostras foram acondicionadas em tubos estéreis para glicose (tampa cinza) contendo Fluoreto de sódio (LABOR IMPORT – Tubo Para Glicemia) e em seguida centrifugada por 15 minutos a 2.500 rotações por minuto (rpm) para obtenção do plasma. Na sequência, foi utilizado uma pipeta de precisão para coletar o plasma, sendo colocado posteriormente em um tubo de eppendorf e mantido sob refrigeração até a realização do teste.

Para o método portátil, foi aplicada uma gota da mesma amostra de sangue venoso, na curva de conforto da tira de teste. Após o marcador sonoro, o monitor fornecia a quantidade de glicose sanguínea em mg/dL expressa no painel de leitura do aparelho. Os valores foram anotados para posterior análise.

A análise estatística dos dados foi realizada pelo programa EXCEL. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão (DP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Questionário para avaliação comportamental dos cães: O questionário utilizado durante a pesquisa encontra-se no Anexo 4. A primeira etapa permite obter informações relacionadas a identificação do tutor (nome / contato) e do animal (idade / gênero / raça e porte do animal). A primeira etapa também possibilitou recolher dados acerca da idade

que o animal tinha quando o tutor o adquiriu. Como a disfunção cognitiva é um processo de neurodegeneração progressivo, é fulcral saber se os donos perceberam alterações relacionadas ao comportamento do animal que tivessem ocorrido com o passar da idade.

A segunda etapa do questionário recolhe dados relacionados aos sinais ou alterações comportamentais, para posterior classificação da capacidade cognitiva dos animais do estudo. Esta etapa, foi baseada em um estudo de Rofina *et al.* (2006). O paralelismo entre as alterações comportamentais e o processo de neurodegeneração foi examinado através dos pesquisadores Kiatipattanasakul *et al.* (1996), citado no estudo de Rofina, (2006). Para isso, foi desenvolvido cotações condizentes com cada parâmetro preenchido pelo tutor. As cotações estão caracterizadas no Anexo 4 (etapa II). Após o preenchimento dos questionários, foi realizado a soma de todas as cotações referentes às alíneas preenchidas. O resultado, por sua vez, representa um escore que possibilita classificar se o animal apresenta um envelhecimento normal, disfunção cognitiva leve ou disfunção cognitiva severa (tab. 3, 4, e 5). Quanto maior a cotação, mais grave é o processo de neurodegeneração.

Tabela 3. Critério para avaliação da Disfunção Cognitiva Canina (Kiatipattanasakul *et al.*, 1996).

< 21 pontos	Envelhecimento normal
21 – 29 pontos	Disfunção Cognitiva leve
> 29 pontos	Disfunção Cognitiva severa

Tabela 4. Avaliação de cada animal do Grupo DCC após somatório do questionário adaptado por Rofina *et al.* (2006).

ANIMAL	ENVELHECIMENTO NORMAL	DISFUNÇÃO LEVE	DISFUNÇÃO SEVERA
1			X
2		X	
3		X	
4			X

Tabela 5. Avaliação de cada animal do Grupo Controle após somatório do questionário adaptado por Rofina *et al.* (2006).

ANIMAL	ENVELHECIMENTO NORMAL	DISFUNÇÃO LEVE	DISFUNÇÃO SEVERA
1	X		
2	X		
3	X		
4	X		

A parte III, IV, V e VI do questionário, foram constituídas por perguntas a respeito de outras alterações comportamentais apresentadas pelo animal; sobre a alimentação do mesmo – se fazia uso de ração específica para animais idosos (enriquecida com antioxidantes); se reconhecia que o animal sofria algum tipo de demência e se o tutor desempenhava alguma prática de atividades recentemente e quando o animal era jovem. Todas estas etapas tinham como intuito saber se o dono estava atento às alterações que o animal apresentava e se ele estabelecia algum tipo de interação com o animal.

Glicemia Portátil e Laboratorial: Segundo a resolução do ISO 15197:2013, para que um glicosímetro seja considerado preciso, 99% dos resultados devem estar dentro das zonas A e B (Brito-Casillas *et al.*, 2014). Os glicosímetros desenvolvidos para uso em animais podem não apresentar resultados totalmente genuínos (Cohen *et al.*, 2009).

A escolha do glicosímetro Accu Check[®] Active foi baseado no trabalho de Poppl *et al.* (2015) em que fizeram a avaliação do desempenho de três glicosímetros portáteis para mensuração da glicemia em cães. Foram utilizados 30 animais diabéticos sob tratamento, em diagnóstico inicial e com hiperadrenocorticismo isolado. O estudo concluiu que o glicosímetro Accu Check[®] Active mostrou-se mais apropriado que os demais aparelhos.

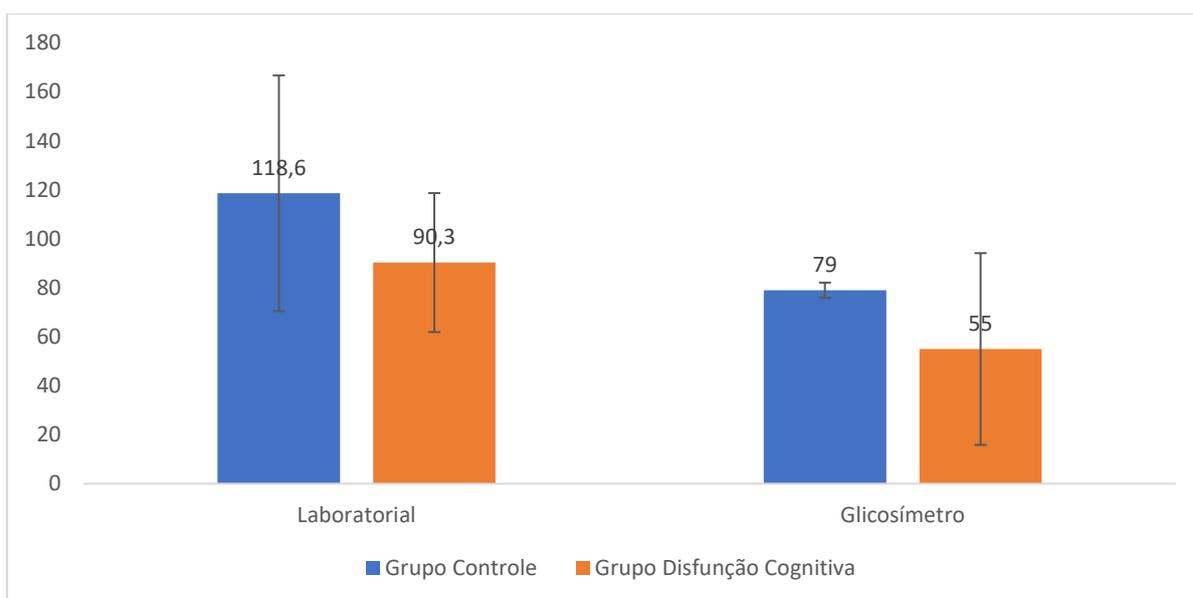
Em cães, a glicemia é expressa em mg/dL e o valor de referência é de 60 a 125mg/dL (Tilley e Smith, 2003). A média do grupo controle e do grupo DCC referente a glicemia pelo método portátil foi de 79,0 mg/dL e 55,0 mg/dL respectivamente. Já a média referente ao método laboratorial foi de 118,6 mg/dL e 90,3 mg/dL respectivamente (tab. 6).

Tabela 6. Média das glicemias, expressas em mg/dL referente aos grupos Controle e DCC pelo método laboratorial e portátil.

	MÉTODOS PORTÁTIL	MÉTODOS LABORATORIAL
GRUPO CONTROLE	79,0 mg/dL	118,6 mg/dL
GRUPO DCC	55,0 mg/dL	90,3 mg/dL

Os resultados obtidos, tanto no grupo controle quanto no grupo DCC, mediante aos valores de referência da glicemia em cães pelo método laboratorial, encontraram-se dentro da normalidade. A glicemia do grupo DCC através do método portátil situou-se abaixo do limite inferior da referência (Gráfico 1).

Gráfico 1. Comparação entre a concentração de glicose em mg/dL através do glicosímetro portátil e do método laboratorial nos grupos DCC e Controle.



Semelhantemente, no trabalho realizado por Aleixo *et al.* (2006) os valores de glicemia foram alcançados através do glicosímetro Accu-Chek® Advantage. Os resultados variaram entre 55 a 93 mg/dL utilizando amostras de sangue capilar, e 50 a 92 mg/dL com sangue venoso, enquanto que empregando o método laboratorial que realiza leituras no plasma, os valores conseguidos estavam entre 62 e 106 mg/dL. A média obtida neste trabalho para cada método foi de 76,06; 72,28 e 82,58 mg/dL, respectivamente.

Segundo Goldstein *et al.* (2004) a concentração de glicose no sangue capilar e venoso são semelhantes, desde que o animal esteja em jejum. Porém no período pós-prandial a glicose do sangue capilar pode ser de 20 a 70mg/dL mais elevada em comparação com a glicemia do sangue venoso. No presente estudo, todos os animais estavam em jejum de no mínimo 8 horas e no máximo 12 horas.

Durante a triagem antes do estudo, todos os animais realizaram exames laboratoriais. Com intuito de não realizar punções adicionais, foi decidido o uso do sangue venoso tanto para o método laboratorial quanto para o método portátil, na tentativa de diminuir o estresse. Modenesi *et al.* (2012) citam que quando o organismo do animal é submetido a alguma situação de estresse, há liberação de catecolaminas pelo sistema nervoso simpático e consequentemente ativação da glicogenólise hepática, levando a um quadro de hiperglicemia.

Através desse estudo, sugere-se a utilização do glicosímetro portátil Accu-Check® Active, como uma ferramenta útil para se mensurar rapidamente a concentração de glicose no sangue de cães. Da mesma forma a pesquisa realizada por Boyd *et al.* (2005) demonstrou que nenhum paciente do estudo obteve um resultado distante dos valores de referência.

Estudos recentes em humanos relatam a correlação entre a hiperglicemia e a doença de Alzheimer (Pasquier *et al.*, 2006; Ninomiya, 2014; Wang *et al.*, 2019). Segundo o estudo de Fiore *et al.* (2019) alguns fatores patogénéticos partilham semelhantemente nas duas doenças: inflamação crônica, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, expressão diferenciada da atividade da colinesterase plasmática e dano vascular. Esse estudo conclui que um gerenciamento adequado dos níveis de glicose através de atividade física e dieta, podem representar uma maneira de prevenir o declínio cognitivo bem como a doença de Alzheimer.

No presente estudo foi observado que a glicemia do grupo DCC, através do método portátil, situou-se abaixo do limite inferior da referência; dois animais, integrantes deste grupo, classificados com Disfunção severa apresentaram uma glicemia abaixo dos valores de referência. Rawlings *et al.* (2017) relatam que os picos de glicose são um fator de risco para o declínio cognitivo.

Recentes estudos relatam que a Diabetes mellitus bem como os quadros de hipoglicemia são fatores de risco para a demência, tanto do tipo Alzheimer quanto

vascular (Umegaki, 2012; Mehta *et al.*, 2017; Mattishent *et al.*, 2019). O mecanismo de ação para que tal acontecimento ocorra ainda não está completamente esclarecido.

CONCLUSÕES

Não houve diferença estatística entre os métodos de análise de glicemia laboratorial e portátil. A mensuração de glicose do sangue venoso através do glicosímetro portátil Accu-Check® Active pode ser considerada clinicamente útil em cães. A escolha da mesma via para as duas mensurações ocorreu na tentativa de diminuir o estresse desses animais e consequentemente gerar um quadro de hiperglicemia. O grupo DCC apresentou valores de concentração da glicose abaixo do limite inferior aos valores de referência. Recentes estudos em humanos apontam que tanto a hiperglicemia quanto a hipoglicemia podem desencadear o declínio cognitivo. Obter um controle dos níveis glicêmicos nos animais através de exercícios e dieta pode ser um caminho importante para a prevenção de doenças neurodegenerativas. Os esforços de pesquisa científica devem ser continuados neste campo.

REFERÊNCIAS

ALEIXO, G. A. S.; COELHO, M. C. O. C.; GUIMARÃES, A. L. N.; ANDRADE, M. B.; LOPES JÚNIOR, C. G.; SILVA, R. A. A.; CAVALCANTI, H. B. Fatores que podem invalidar os resultados da mensuração dos níveis glicêmicos em cães utilizando o glicosímetro portátil. *Ciência Animal Brasileira*, v. 7, n. 4, p. 447-454, 2006.

BRITO-CASILLAS, Y.; FIGUEIRINHAS, P.; WIEBE, J. C.; et al. IsoBased assessment of accuracy and precision of glucose meters in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28: 1405-1413, 2014.

BOYD, R.; LEIGH, B.; STUART, P. Capillary versus venous blood glucose estimations. *Emergency Medicine Journal*, v. 22, p. 177-179, 2005.

BUSH, B. M. Nutrientes e Metabólitos. In: _____. Interpretação de Resultados Laboratoriais para Clínicos de Pequenos Animais. São Paulo: Roca, cap. 5, p. 167- 223, 2004.

CASELLA, M.; WESS, G.; REUSCH, C. E. Measurement of capillary blood glucose concentrations by pet owners: a new tool in the management of diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 38, p. 239-245, 2002.

CISTERNAS, P.; INESTROSA, N. C. Brain glucose metabolism: role of Wnt signaling in the metabolic impairment in Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 80, p. 316-328, 2017.

COHEN, T.A.; NELSON, R.W.; KASS, P.H. et al. Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentrations in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 235: 276-280, 2009.

FIGLIORE, V. et al. Focus on the Correlations between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, v. 19, n. 5, p. 571-579, 2019.

GOLDSTEIN, D. E.; LITTLE, R. R.; LORENZ, R. A.; MALONE, J. L.; NATHAN, D.; PETERSON, C. M.; SACKS, D. B. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, v. 27, n. 7, p. 1761-1773, 2004.

KIATIPATTANASAKUL, W.; NAKAMURA, S. I.; HOSSAIN, M. M.; NAKAYAMA, H.; UCHINO, T.; SHUMIYA, S., et al. Apoptosis in the aged dog brain. *Acta Neuropathologica*, p. 242-248, 1996.

MATTISHENT, K. et al. Continuous glucose monitoring in older people with diabetes and memory problems: a mixed-methods feasibility study in the UK. *BMJ open*, v. 9, n. 11, 2019.

MEHTA, H. B.; MEHTA, V.; GOODWIN, J. S. Association of hypoglycemia with subsequent dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 72, n. 8, p. 1110-1116, 2017.

MODENESI, R. F. et al. Prevalência e influência da hiperglicemia de estresse no prognóstico em uma coorte de pacientes com síndrome coronariana aguda. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 24, n. 4, p. 352-356, 2012.

NINOMIYA, T. Diabetes mellitus and dementia. *Current Diabetes Reports*, v. 14, n. 5, p. 487, 2014.

PASQUIER, F. et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & metabolism*, v. 32, n. 5, p. 403-414, 2006.

PÖPPL, A. G. et al. Avaliação do desempenho de três glicosímetros portáteis para mensuração de glicemia em cães: um estudo-piloto. *Trabalho científico CBA*, p. 36-40, 2015.

RAWLINGS, A. M. et al. Glucose peaks and the risk of dementia and 20-year cognitive decline. *Diabetes Care*, v. 40, n. 7, p. 879-886, 2017.

ROFINA, J.; EDEREN, A. V.; TOUSSAINT, M.; SECRÈVE, M.; SPEK, A. V.; MEER, I. V., et al. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain Research*, p. 216-226, 2006.

SCHUTT, T.; TOFT, N.; BERENDT, M. Cognitive function, progression of age-related behavioral changes, biomarkers, and survival in dogs more than 8 years old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 29, p.1569–1577, 2015.

TILLEY, L. P.; SMITH, F. W. K. Apêndice i: valores referenciais normais dos testes laboratoriais. tabela i-b: valores bioquímicos normais. In: _____. *consulta veterinária em 5 minutos: espécies canina e felina*. 2. ed. São Paulo: Manole, p. 1325, 2003.

UMEGAKI, H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. In: *Neurodegenerative diseases*. Springer, New York, NY, p. 258-265, 2012.

WANG, F. et al. Elevated Fasting Blood Glucose Level Increases the Risk of Cognitive Decline Among Older Adults with Diabetes Mellitus: The Shanghai Aging Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 67, n. 4, p. 1255-1265, 2019.

YERRAPRAGADA, D. B. et al. Cognitive dysfunction among adults with type 2 diabetes mellitus in Karnataka, India. *Ochsner Journal*, v. 19, n. 3, p. 227-234, 2019.

6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do PVE-F como auxílio ao diagnóstico da DCC ainda é escasso. O fator limitante mais atual em termos de pesquisa em cães com DC é a ausência de uma ferramenta baseada em evidências para avaliação e monitoramento preciso da evolução clínica ou resposta à terapia. A mensuração do peptídeo β -amiloide no LCR bem como a realização de tomografias, são exames dispendiosos e requerem que os animais estejam anestesiados para os procedimentos; por se tratar de animais idosos, muitos tutores demonstram resistência frente a estes dois fatores. No presente estudo, o PVE-F foi capaz de detectar um atraso na latência dos picos P3 e N3 que, segundo a literatura, são achados condizentes com processos neurodegenerativos indicativos de DCC. Diante disso, através deste estudo podemos concluir que a utilização do PVE-F deve ser considerada como uma ferramenta útil, não invasiva e objetiva para avaliar e acompanhar a progressão da síndrome da Disfunção Cognitiva Canina.

7.0 ANEXOS

ANEXO 1. Ficha clínica utilizada para exame clínico geral dos pacientes.

RESENHA

TUTOR:	DATA:
ENDEREÇO:	TEL:
ANIMAL:	ESPÉCIE: () Can () Fel
IDADE:	RAÇA:
PESO:	GÊNERO: () Macho () Fêmea

QUEIXA PRINCIPAL: _____

ANAMNESE

Castração: () Não () Sim () Eletiva () Terapêutica	
Controle de ectoparasitas:	
Vacinação: PV () Não () Em dia () Atrasada	
AR () Não () Em dia () Atrasada	
Gripe () Não () Em dia () Atrasada	
Giárdia () Não () Em dia () Atrasada	
Vermifugação: Qual?	Quando?
Alimentação:	
Habitat:	
Urina:	
Fezes:	
Dor:	
Êmese: () Sim () Não	
Medicação de uso contínuo: () Não () Sim Qual?	

EXAME FÍSICO

Estado Geral:	Hidratação:
FC: _____ () Sopro	FR: _____ () Dispneia
TPC:	Mucosa:
Temperatura:	Linfonodos:
Ausculta pulmonar:	Palpação abdominal:
Dor: () Não () Sim Onde?	
Escore corporal*: ()1 ()2 ()3 ()4 ()5	

*Legenda: 1- Caquético

2- Magro

3- Ideal

4- Sobrepeso

5- Obeso

OBS: _____

ANEXO 2. Ficha oftálmica utilizada durante o exame oftalmológico dos pacientes.



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA VETERINÁRIA
Hospital Veterinário



Ficha Clínica – Oftalmologia Veterinária

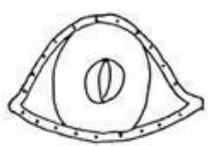
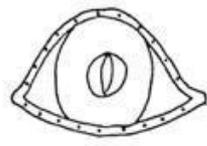
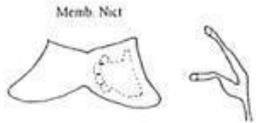
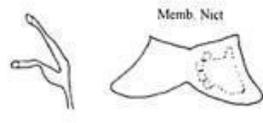
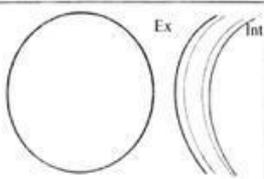
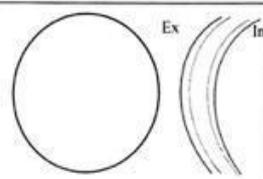
Nome do Animal: _____ Espécie: _____ Data: ____ / ____ / ____

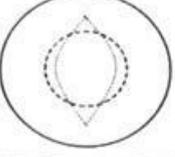
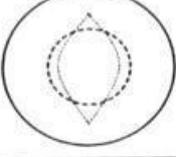
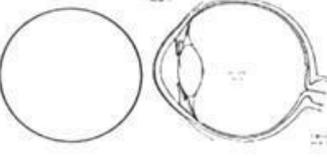
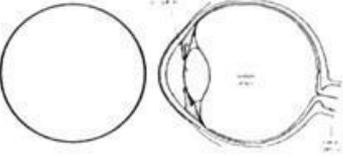
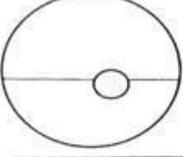
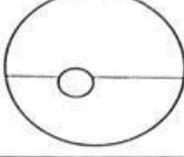
Raça: _____ Sexo: _____ Idade: _____

Fone: _____

Tutor: _____ Endereço: _____

Histórico: _____

OLHO DITEIRO	OLHO ESQUERDO
Reflexos: Ameaça: Ofuscamento: Teste do Algodão: Pupilar direto: Pupilar consensual:	Reflexos: Ameaça: Ofuscamento: Teste do Algodão: Pupilar direto: Pupilar consensual:
Pálpebras e conjuntiva: 	Pálpebras e conjuntiva: 
Aparelho Lacrimal: 	Aparelho Lacrimal: 
TLS: mm	TLS: mm
Córnea: 	Córnea: 
Fluoresceína:	Fluoresceína:

<p>Câmara Anterior:</p>  <p>PIO</p>	<p>Fluoresceína</p> <p>Câmara Anterior:</p>  <p>PIO</p>
<p>Pupila e Íris:</p> 	<p>Pupila e Íris:</p> 
<p>Cristalino e Corpo vítreo:</p> 	<p>Cristalino e Corpo vítreo:</p> 
<p>Retina:</p> 	<p>Retina:</p> 
<p>Diagnóstico:</p>	
<p>Exames Complementares: <input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> Bioquímica Sérica <input type="checkbox"/> Citologia <input type="checkbox"/> Biópsia <input type="checkbox"/> Usg <input type="checkbox"/> Cultura <input type="checkbox"/> ERG <input type="checkbox"/> PVE</p>	
<p>Tratamento:</p>	
<p>Acompanhamento:</p> <hr/>	

ANEXO 3. Ficha clínica para avaliação neurológica dos pacientes.

ADAPTADO DE LORENZ, COATES & KENT, 2011

I- OBSERVAÇÃO

- Estado mental
 - a. Alerta
 - b. Deprimido
 - c. Estupor
 - d. Coma

- Postura
 - a. Cabeça
 - b. Tronco (Escoliose, lordose, cifose)
 - c. Extremidades

- Marcha

- Movimentos involuntários anormais

II- PALPAÇÃO

- Pele
- Músculos
- Esqueleto

III- REAÇÕES POSTURAIS

- Posicionamento proprioceptivo
- Teste do Carrinho de mão
- Teste do Salto
- Hemietação e Hemimarcha

IV- EXAME DOS NERVOS CRANIANOS

- Reflexo palpebral
- Reflexo de ameaça
- Reflexo pupilar

V- EXAME DOS REFLEXOS ESPINHAIS

- Membro pélvico (Reflexo patelar)

VI- EXAME DE PERCEPÇÃO DA DOR

VII- AVALIAÇÃO DOS PARES DE NERVOS CRANIANOS

ANEXO 4. Questionário aplicado durante a pesquisa.

QUESTIONÁRIO SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA CANINA ADAPTADO DO ESTUDO DE ROFINA et al., 2006

PARTE I

Data:

Nome do tutor:

Contato:

Idade do animal quando o obteve:

Nome do animal:

Idade:

Raça:

Porte: Pequeno Médio Grande Gigante

Sexo: Macho Fêmea

PARTE II

1- Appetite

- Sem alterações (1)
- Aumentado, com diarreia (2)
- Aumentado, sem diarreia (5)

2- Consumo de água

- Sem alterações (1)
- Aumento do consumo de água (3)

3- Problemas de asseio (Incontinência Ativa)

- Sem alterações (1)
- Urina no interior da casa (2)
- Urina e defeca pela casa (3)

4- Ritmo Dia/Noite

- Sem alterações (1)
- Aumentou o número de horas de sono (2)
- Dorme durante o dia e fica ativo durante a noite (3)

5- Comportamento errático/ sem rumo

- Sem alterações (1)
- “Olha para o vazio” (2)
- Locomoção estereotipada (Andar com um padrão fixo/rotineiro) (3)
- Caminha em círculos (4)

6- Interação/Atividade

- Sem alterações (1)
- Diminuída (2)
- Não estabelece contato nem com o ambiente nem com o dono (4)

7- Perda de percepção espacial

- Sem alterações (1)
- Choca com a mobília (2)
- Tenta atravessar espaços demasiado estreitos (5)
- Tenta atravessar pelo lado errado da porta (5)

8- Desorientação

- Sem alterações (1)
- Mostra desorientação em novos percursos/não habituais (2)
- Mostra desorientação nos passeios habituais (4)
- Mostra desorientação em casa (5)

9- Memória

- Sem alterações (1)
- Não reconhece pessoas conhecidas/familiares (2)
- Não reconhece os donos depois de umas férias (4)
- Não reconhece os donos (5)

10- Mudanças de Personalidade

- Sem alterações (1)
- Mostra agressividade para com outros animais domésticos ou crianças (3)
- Mostra agressividade para com os donos (4)

PARTE III

Perguntas adicionais: 1. Com o envelhecimento notou mais alguma alteração no comportamento do seu cão?

2. Foi diagnosticada alguma doença ao seu cão? Sim Não

2.1. Se sim qual/quais? _____

3. O seu cão toma alguma medicação? Sim Não

3.1 Se sim qual/quais: _____

PARTE IV

4. O seu cão come dieta de sênior?

Sim Não

4.1. Se sim, há quanto tempo?

Há menos de 2 semanas

Entre 2 a 8 semanas

Entre 8 semanas a 6 meses

Há mais de 6 meses Há mais de 1 ano

PARTE V

5. Pensa que o seu cão está senil ou sofre de algum tipo de demência?

Sim Não

5.1. Se sim, Justifique _____

PARTE VI

Atualmente (na geriatria)

6. Com que frequência passeia o seu cão?

Várias vezes por dia

Pelo menos 1 vez por dia

Pelo menos uma vez por semana

Não é costume

7. Com que frequência realiza jogos e brincadeiras com o seu cão?

Várias vezes por dia

Pelo menos 1 vez por dia

Pelo menos uma vez por semana

Não é costume

8. Com que frequência leva o seu cão a interagir com outros cães fora do ambiente familiar?

- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos 1 vez por semana
- Pelo menos 1 vez por mês
- Não é costume

9. Com que frequência leva o seu cão a interagir com outras pessoas fora do ambiente familiar?

- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos 1 vez por semana
- Pelo menos 1 vez por mês
- Não é costume

Quando o seu cão era jovem-adulto

10. Com que frequência o passeava?

- Várias vezes por dia
- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos uma vez por semana
- Não era costume

11. Com que frequência realizava jogos e brincadeiras com ele?

- Várias vezes por dia
- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos uma vez por semana
- Não era costume

12. Com que frequência levava o seu cão a interagir com outros cães fora do ambiente familiar?

- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos 1 vez por semana
- Pelo menos 1 vez por mês
- Não era costume

13. Com que frequência levava o seu cão a interagir com outras pessoas fora do ambiente familiar?

- Pelo menos 1 vez por dia
- Pelo menos 1 vez por semana
- Pelo menos 1 vez por mês
- Não era costume