

# Relação entre a gonadectomia e o déficit cognitivo em *Canis lupus familiaris*

*Relationship between gonadectomy and cognitive deficit in Canis lupus familiaris*

*Relación entre gonadectomía y déficit cognitivo en Canis lupus familiaris*

Tarcísio Alves Barreto Filho<sup>1</sup>, Andressa Welison Locatel Moreira<sup>2</sup>,  
Clara Viviane Silva da Costa<sup>3</sup>

1. Médico Veterinário, Mestre em Biotecnologia da Saúde, Universidade Potiguar (UnP). Natal-RN, Brasil.
2. Discente do curso de Medicina Veterinária, Universidade Potiguar (UnP). Natal-RN, Brasil.
3. Zootecnista, Mestra em Produção Animal formada pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal-RN, Brasil.

## Resumo

**Introdução.** A esterilização de cães é um dos tratamentos mais realizados na rotina cirúrgica da medicina veterinária, recebendo indicação em casos que envolvam controle populacional, distúrbios comportamentais e doenças no sistema reprodutor. Apesar de muitas vezes ser necessária, a retirada das gônadas ocasiona alterações endócrinas que reduzem significativamente os níveis hormonais. A ciência já sabe que níveis séricos baixos de testosterona reduzem a proteção que a mesma exerce sobre o sistema nervoso central, e que a queda de estrogênio compromete os índices de neurotransmissores, crescimento neuronal, formação de sinapses, ação antioxidante e regulação da homeostase do cálcio. **Objetivo.** Identificar, através de revisão de literatura, a possível correlação entre o desenvolvimento de déficit cognitivo e a castração de cães. **Método.** Trata-se de uma revisão de literatura nas bases de dados *Google Scholar*, *Pubmed*, *Scientific Electronic Libray Online* e Portal Periódicos CAPES, com seleção de artigos, livros, dissertações e teses entre janeiro de 1990 a janeiro de 2019 por meio de palavras-chaves, tais quais gonadectomia, déficit cognitivo em cães, hormônios sexuais etc. Foram utilizados 55 trabalhos para elaboração da base científica, sendo considerado todos os idiomas e os que não fugissem ao tema central da pesquisa. **Resultados.** Mediante a leitura, observamos que quando se fala em cognição animal os hormônios sexuais têm papel real e fundamental para o funcionamento do cérebro canino. **Conclusão.** Portanto, constata-se que a metodologia atual de esterilização canina poderá trazer sequelas significativas aos cães, sendo recomendado a utilização de outros métodos contraceptivos que preservem a produção hormonal. **Unitermos.** Cães; Castração; Cognição; Deficiência

## Abstract

**Introduction.** The sterilization of dogs is one of the most performed treatments in the surgical routine of veterinary medicine, receiving indication in cases involving population control, behavioral disorders and diseases in the reproductive system. Although it is often necessary, the removal of the gonads causes endocrine changes that significantly reduce hormone levels. Science already knows that low serum levels of testosterone reduce the protection it exerts on the central nervous system, and that the drop in estrogen compromises the levels of neurotransmitters, neuronal growth, synapse formation, antioxidant action, and regulation of calcium homeostasis. **Objective.** To identify through a literature review, the possible correlation between the development of cognitive deficits and castration in dogs. **Method.** This is a literature review in *Google Scholar*, *Pubmed*, *Scientific Electronic Libray Online* and Portal Periódicos CAPES databases, with selection of articles, books, dissertations and theses between January 1990 and January 2019 through keywords, such as gonadectomy, cognitive deficit in dogs, sex hormones and etc. We used 55 papers to elaborate the scientific base, considering all languages and those that did not escape the central theme of the research. **Results.** Upon reading, we observed that when it comes to animal cognition, sex hormones play a real and

fundamental role in the functioning of the canine brain. **Conclusion.** Therefore, the current methodology of canine sterilization may bring significant sequelae to dogs, and the use of other contraceptive methods that preserve hormone production is recommended.

**Keywords.** Dogs; Castration; Cognition; Disability

---

## Resumen

**Introducción.** La esterilización de los perros es uno de los tratamientos más realizados en la rotación quirúrgica de la medicina veterinaria, y ha sido indicada en casos de control poblacional, trastornos del comportamiento y enfermedades del sistema reproductor. A pesar de ser muchas veces necesaria, la extirpación de las gónadas provoca alteraciones endocrinas que reducen significativamente los niveles hormonales. La ciencia ya sabe que los niveles séricos bajos de testosterona reducen la protección que ésta ejerce sobre el sistema nervioso central, y que la caída de estrógenos compromete los índices de neurotransmisores, el crecimiento neuronal, la formación de sinapsis, la acción antioxidante y la regulación de la homeostasis del calcio. **Objetivo.** Identificar, a través de la revisión de la literatura, la posible correlación entre el desarrollo del déficit cognitivo y la castración de perros. **Método.** Se trata de una revisión de literatura en las bases de datos Google Scholar, Pubmed, Scientific Electronic Library Online y Portal Periódicos CAPES, con selección de artículos, libros, disertaciones y tesis entre enero de 1990 y enero de 2019 mediante palabras clave, como gonadectomía, déficit cognitivo en perros, hormonas sexuales y otras. Se utilizaron 55 trabajos para la elaboración de la base científica, siendo considerados todos los idiomas y aquellos que no escapaban al tema central de la investigación. Resultados: A través de la lectura, observamos que en lo que respecta a la cognición animal, las hormonas sexuales tienen un papel real y fundamental para el funcionamiento del cerebro canino. **Conclusión.** Por lo tanto, se constata que la metodología actual de esterilización canina puede traer secuelas significativas a los perros, por lo que se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos que preservan la producción hormonal.

**Palabras clave.** Perros; castración; cognición; Deficiencia

---

Trabalho realizado no Instituto Tarcísio Barreto, Natal-RN, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 31/05/2022

Aceito em: 15/09/2022

Endereço de correspondência: Tarcísio Alves Barreto Filho. R. Barão do Curumataú 2592. Lagoa Nova. Natal-RN, Brasil. Cep 59063-130. E-mail: [tarcisioabfilho@yahoo.com.br](mailto:tarcisioabfilho@yahoo.com.br)

---

## INTRODUÇÃO

A interação entre humanos e cães, através da domesticação, surgiu há mais de 12 mil anos<sup>1</sup>, de modo que o antropomorfismo, ou seja, a atribuição de características humanas projetadas em animais, tornou-se algo concreto desta relação. Com esta interação próxima de humanos e cães, surgiu uma preocupação dos tutores em relação ao rápido crescimento da espécie, visto que, os canídeos, a partir dos seis meses de vida, tornam-se maduros e sexualmente ativos, por serem animais que apresentam um

período de gestação curto e produzem um grande número de descendentes<sup>2</sup>.

Desta forma, a castração surgiu como medida de controle populacional, visando a minimizar a taxa reprodutiva e os comportamentos relacionados a este aspecto dos cães. Atualmente, é o procedimento cirúrgico mais comumente realizado na medicina veterinária, com o objetivo de reduzir a superpopulação animal e prevenir doenças do aparelho reprodutor<sup>3,4</sup>.

As técnicas de castração mais utilizadas em cães fêmeas e machos são, respectivamente, a ovariossalpingohisterectomia (OSH) e a orquiectomia completa (OQ)<sup>3</sup>, entretanto, por provocarem alterações fisiológicas no corpo animal, estes tipos de cirurgias podem trazer consequências a longo prazo, como problemas locomotores, complicações no aparelho geniturinário, obesidade<sup>5</sup> e disfunção cognitiva<sup>6</sup>.

A testosterona, um hormônio esteroide sexual gonadal, tem uma variedade de impactos em muitos tecidos corporais, incluindo o cérebro. Este hormônio é responsável pelo aumento de massa muscular, função sexual e libido. Além disso, também é capaz de estimular o crescimento de pelos e reduzir o risco do surgimento de quadros clínicos como a osteoporose<sup>7</sup>.

A neuroproteção é a consequência menos conhecida relacionada a ação da testosterona, sendo definida como um efeito que pode resultar na recuperação ou regeneração do sistema nervoso, suas células, estruturas e funções. Esta

propriedade é possível pelo fato de a testosterona ser uma substância endógena, que é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica em sua forma livre<sup>8</sup> e afetar as células neuronais.

A testosterona pode operar diretamente através da via andrógena ou indiretamente através da conversão de estrógeno. Além disso, este hormônio tem sido relacionado a um aumento no tamanho somático dos neurônios, no desenvolvimento neurítico, na plasticidade neural, e na sinaptogênese em ratos machos castrados antes e depois da puberdade<sup>9,10</sup>.

O estrogênio, outro hormônio sexual, é um mediador químico gerado principalmente pelos ovários a partir do colesterol e atua nos órgãos reprodutivos e não reprodutivos durante a menopausa. Este hormônio ajuda a manter o circuito neural e os sistemas de transmissão neural no hipocampo e no córtex frontal<sup>11-13</sup>.

Tanto o estrogênio<sup>14,15</sup> quanto a testosterona<sup>16</sup> ajudam a reduzir o acúmulo do material  $\beta$ -amiloide que compõem as placas neurais envolvidas com o comprometimento cognitivo em humanos e cães.

Além disso, o estrogênio é capaz de ativar receptores específicos em diversas células, dando início a reações fisiológicas em diferentes tecidos, visando promover o correto funcionamento do organismo feminino<sup>17,18</sup>.

A prática da castração pode influenciar a função cognitiva de cães domésticos<sup>6</sup>. Outros estudos<sup>19,20</sup> corroboram com a ideia de que animais castrados têm

propensão a apresentarem disfunção cognitiva severa, devido à ausência (ou quase ausência) dos hormônios sexuais.

Dessa forma, o presente estudo busca analisar os efeitos causados pela diminuição de testosterona e/ou estrogênio após a castração e sua possível relação com o desenvolvimento da disfunção cognitiva em cães.

## **MÉTODO**

Este artigo consiste em uma revisão bibliográfica, onde foi realizada uma busca com seleção de artigos, livros, dissertações e teses, entre janeiro de 1990 a janeiro de 2019, nas bases de dados *Google Scholar*, *Pubmed*, *Scielo* e *Periódico Capes*.

Para a busca foram utilizadas as palavras-chaves: "Alzheimer's Disease", "Dementia", "Cognitive dysfunction in animals", "Cognitive dysfunction in dogs", "Neutering and cognitive development in dogs", "Déficit Cognitivo em animais", "Déficit cognitivo em cães", "Neurtering risks in dogs", "Hormônios sexuais em cães", "Testosterone in dogs", "Estrogen in dogs", "Testosterona em cães" e "Estrogênio em cães". No total, foram obtidos 55 artigos e, dentre estes, utilizamos artigos originais, descritivos e\ou experimentais, artigos de revisão, dissertações, teses, opiniões de peritos e relatos de casos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como a memória e o aprendizado são aspectos importantes da cognição animal<sup>21,22</sup>, os termos “comprometimento cognitivo” e “disfunção cognitiva” foram designados para descrever essas alterações no comportamento de cães mais velhos. Tal denominação baseou-se na ideia de que estas alterações são, em grande parte, geradas por um conjunto de falhas em outros sistemas orgânicos que, por sua vez, resultam em problemas neuronais, metabólicos, cerebrovasculares e/ou por degenerações bioquímicas no cérebro<sup>23-25</sup>.

Em um estudo realizado por Hart<sup>19</sup>, quando avaliada, a proporção de cães castrados com deficiência cognitiva foi substancialmente maior do que a porcentagem observada em cães machos sexualmente intactos com o mesmo tipo de alteração cerebral.

O acúmulo de peptídeo  $\beta$ -amiloide no córtex frontal e hipocampo, bem como o desenvolvimento de placas  $\beta$ -amiloideas associadas à morte neuronal, são as principais alterações neuropatológicas em pessoas com doença de Alzheimer<sup>26,27</sup>. Na doença de Alzheimer, a quantidade de  $\beta$ -amiloide corresponde ao grau de demência<sup>28-31</sup>.

Apesar das diferenças entre as espécies, as mudanças comportamentais em cães idosos aparentemente são semelhantes às observadas em humanos com demência, particularmente quando se refere a doença de Alzheimer, onde apresentam sintomas como: diminuição no reconhecimento de membros da família, desorientação em

seu próprio lar ou na vizinhança, distúrbios do ciclo sono-vigília e, eventualmente, micção ou defecação inadequada<sup>26,27</sup>.

As alterações em pessoas com doença de Alzheimer são progressivas, assim como em caninos com deficiência cognitiva<sup>18,33-35</sup>. Cães idosos adquirem depósitos  $\beta$ -amiloides no hipocampo e no córtex frontal, que são comparáveis às placas primitivas ou em estágio inicial observadas no cérebro de pacientes humanos que apresentam algum grau da doença de Alzheimer<sup>7,34</sup>.

Alguns trabalhos<sup>9,10,19</sup> relatam que as mudanças comportamentais em cães idosos com déficit cognitivo podem ser classificadas em quatro categorias de comportamento: 1º desorientação em casa e no quintal; 2º distúrbios nas interações sociais, 3º comprometimento do treinamento adquirido e 4º interrupção do ciclo sono-vigília.

De acordo com essas categorias, a incidência de déficits comportamentais em cães idosos mostrou estar fortemente relacionada com a idade. Em um estudo anterior, 28% dos cães com idades entre 11 e 12 anos tinham deficiências em uma ou mais categorias, enquanto 10% tinham deficiências em duas ou mais categorias<sup>9</sup>. Por outro lado, 68% dos caninos de 15 a 16 anos tinham deficiências em uma ou mais categorias, e 35% tinham deficiências em duas ou mais.

Além das mudanças relacionadas à idade e sua influência nos sistemas musculoesquelético, circulatório e endócrino, tutores e veterinários têm observado uma variedade de anormalidades comportamentais que parecem

estar associadas aos déficits cognitivos de seus animais<sup>9</sup>. Tais alterações são igualmente observadas em cães castrados devido à diminuição ou depleção de hormônios sexuais.

Avaliando canídeos machos e/ou fêmeas, foi observado que aqueles que eram castrados mostravam-se mais suscetíveis a adquirirem algum tipo de déficit cognitivo, quando comparados aos cães inteiros<sup>35</sup>. Corroborando com esta afirmativa, a avaliação de 622 cães acima de 7 anos, constatou que, com o avançar da idade, os sinais da deficiência cognitiva eram mais facilmente observados e que, além disso, animais castrados apresentaram uma tendência cerca de 2,3 vezes a apresentarem algum tipo de problema cognitivo<sup>36</sup>.

Os papéis dos hormônios gonadais são primordiais para justificar a diferenças entre cães castrados e inteiros, visto que, em sua pesquisa, cães castrados apresentaram quase duas vezes mais chances de desenvolver deficiências cognitivas relacionadas à idade<sup>20</sup>.

No ano de 2010, foi observado que um dos maiores fatores associados à ocorrência dos sintomas da disfunção cognitiva em cães machos foram: associação a outras enfermidades, avanço da idade e, nos machos, a castração<sup>37</sup>.

Estudos sugeriram que o status dos hormônios sexuais pode influenciar o comprometimento cognitivo em animais<sup>38,39</sup>, mas o papel dos estrogênios ainda não está claro. O estradiol não é apenas fundamental na diferenciação e adequação sexual do cérebro, mas atua, de modo

essencial, na proteção do cérebro contra lesões e diversas doenças neurodegenerativas e na manutenção da função cerebral<sup>40</sup>.

Este hormônio aparenta potencializar a aprendizagem e a memória, mantendo o circuito neuronal do córtex frontal e do hipocampo, ao mesmo tempo que a testosterona em machos não castrados parece retardar o declínio cognitivo em cães que já possuem sinais deficitários<sup>41</sup>.

Em modelos animais, de acordo com diversos pesquisadores<sup>42-46</sup>, foram estudadas as ações neuroprotetoras do estradiol sobre a contusão cerebral<sup>42</sup>, toxicidade analógico-induzida por anfetaminas<sup>43</sup>, isquemia cerebral<sup>44</sup>, excitotoxicidade induzida por ácido caínico<sup>45</sup>, além de proteção que exerce no córtex contra a morte neural induzida por injúria isquêmica<sup>46</sup>.

Um estudo que utilizou ratas inteiras, ratas castradas não tratadas com  $17\beta$ -estradiol e ratas castradas tratadas com  $17\beta$ -estradiol, mostrou que as ratas ovariectomizadas apresentaram maior disfunção neurológica após isquemia transiente do prosencéfalo (TFI) do que aquelas castradas e tratadas com  $17\beta$ -estradiol e as não castradas<sup>47</sup>.

Em ratos, estudos relatam que o estrogênio pode potencializar a memória e o aprendizado<sup>48</sup>. Em contrapartida, a ovariectomia provou ser responsável por causar uma diminuição da capacidade cognitivas para aprendizado e memorização<sup>49-52</sup>. O estradiol parece melhorar a memória por meio da interação com os sistemas colinérgicos moduladores de memória<sup>53,54</sup>.

Além disso, uma outra pesquisa<sup>55</sup>, demonstrou que os estrogênios protegem os neurônios de consequências neurodegenerativas provocadas por quadros de derrame em um modelo animal, sugerindo que os estrogênios podem ser utilizados como um tratamento viável para proteger os neurônios dos efeitos neurodegenerativos.

## **CONCLUSÃO**

A presente revisão de literatura conclui que a castração, apesar de ser um método efetivo no controle da natalidade e de vícios comportamentais, pode apresentar pontos negativos para a saúde animal, principalmente, tratando-se da condição cognitiva dos cães castrados.

Além do mais, a literatura é escassa quando se refere aos efeitos fisiológicos causados pela ausência e/ou redução da ação dos hormônios sexuais esteroidais no sistema nervoso central dos cães. Entretanto, através de alguns estudos, pode-se concluir que animais castrados são mais propensos a apresentarem algum nível de déficit cognitivo em virtude da deficiência hormonal.

Atualmente não há quantidade significativa de trabalhos que abordem o assunto sobre diferentes tipos de esterilização e suas ações sobre a circulação de hormônios sexuais no organismo animal. Consequentemente, torna-se necessária a elaboração de pesquisas que visem compreender a ação da testosterona e do estrogênio sobre o sistema nervoso canino e como novas técnicas de

esterilização podem ajudar ao preservar a produção endógena desses hormônios no corpo animal.

## REFERÊNCIAS

1. Bueno C. Relação entre homens e animais transforma dos humanos e dos bichos. *Cien Cult* 2020;72:9-11.  
<http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602020000100004>
2. Beaver BV. Comportamento canino: um guia para veterinários. São Paulo: Roca; 2005.
3. Howe LM. Surgical methods of contraception and sterilization. *Theriogenology* 2006;66:500-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.04.005>
4. Slatter D. Manual de cirurgia de pequenos animais. 3ª Edição. São Paulo: Editora Manole; 2007; p.2896.
5. Silva TC, Barreto TBM, Andrade MB, Miranda ALS, Guimarães-Bassoli ACD. Conhecimento e percepção dos médicos-veterinários do hospital veterinário da UFRPE sobre a castração pediátrica. *Rev Educ Cont Med Vet Zootec* 2016;13:72. <https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/view/28913>
6. Kustritz MV. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:1665-75.  
<https://doi.org/10.2460/javma.231.11.1665>
7. Cummings BJ, Satou T, Head E, Milgram NW, Cole GM, Savage MJ, *et al.* Diffuse plaques contain C-terminal A $\beta$ 42 and not A $\beta$ 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 1996;17:653-9.  
[https://doi.org/10.1016/0194580\(96\)00062-0](https://doi.org/10.1016/0194580(96)00062-0)
8. Iqbal MJ, Dalton M, Sawers RS. Binding of testosterone and o estradiol to sex hormone binding globulin, human serum albumin and other plasma proteins: evidence for non-specific binding of o estradiol to sex hormone binding globulin. *Clin Sci* 1983;64:307-14.  
<https://doi.org/10.1042/cs0640307>
9. Neilson JC, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW. Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:1787-91.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1787>
10. Bain MJ, Hart BL, Cliff KD, Ruehl WW. Predicting behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;218:1792-5.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1792>
11. Woolley CS. Estrogen-mediated structural and functional synaptic plasticity in the female rat hippocampus. *Horm Behav* 1998;34:140-8.  
<https://doi.org/10.1006/hbeh.1998.1466>
12. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Ovarian steroids and the brain: implications for cognition and aging. *Neurology* 1997;48(Suppl 7):S8-15.  
[https://doi.org/10.1212/wnl.48.5\\_suppl\\_7.8s](https://doi.org/10.1212/wnl.48.5_suppl_7.8s)

13. Stone DJ, Rozovsky I, Morgan TE, Anderson CP, Finch CE. Increased synaptic sprouting in response to estrogen via an apolipoprotein E-dependent mechanism: implications for Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1998;18:3180-5. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-09-03180.1998>
14. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, Vincent B, Naslund J, Mazzei L, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptides. *Nat Med* 1998;4:447-51. <https://doi.org/10.1038/nm0498-447>
15. Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 1994;269:13065-8. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)36796-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)36796-0)
16. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, et al. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's beta -amyloid peptides. *Proc Nat Acad Sci* 2000;97:1202-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.3.1202>
17. Hou Y, White RG, Bobik M, Marks JS, Russell MJ. Distribution of  $\beta$ -amyloid in the canine brain. *NeuroReport* 1997;8:1009-12. <https://doi.org/10.1097/00001756-199703030-00038>
18. Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal HA. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 1994;44:1427. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.8.1427>
19. Hart BL. Effect of gonadectomy on subsequent development of age-related cognitive impairment in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:51-6. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.51>
20. Azkona G, García-Belenguer S, Chacón G, Rosado B, León M, Palacio J. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *J Small Anim Pract* 2009;50:87-91. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x>
21. Czeschlik T. Animal cognition - the phylogeny and ontogeny of cognitive abilities. *Anim Cog* 1998;1:1-2. <https://doi.org/10.1007/s100710050001>
22. Shettleworth JS. *Cognition, Evolution, and Behavior*. 2a ed. Oxford: Oxford University Press; 2009; 700p.
23. Cummings BJ, Head E, Ruehl W, Milgram NW, Cotman CW. The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging* 1996;17:259-68. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02060-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02060-8)
24. Ruehl W, Bruyette D, DePaoli A, Cotman C, Head E, Milgram N, et al. Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl therapy. *Progress In Brain Research*; vol 106; cap 22; 1995. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61218-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61218-2)
25. Ruehl WW, Hart BL. Canine cognitive dysfunction. *In*: Dodman NH, Shuster L (eds.). *Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders*. Malden: Blackwell Science, 1998; p.283-304.

26. Ashford JW, Schmitt FA, Kumar V. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Psychiatr Ann* 1996;26:262-8. <https://doi.org/10.3928/0048-5713-19960501-06>
27. Widiger T. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*. Oxford Bibliographies Online 2011. <https://doi.org/10.1093/obo/9780199828340-0022>
28. Cummings BJ, Cotman CW. Image analysis of  $\beta$ -amyloid load in Alzheimer's disease and relation to dementia severity. *Lancet* 1995;346:1524-8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92053-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92053-6)
29. Uchida K, Miyauchi Y, Nakayama H, Goto N. Amyloid angiopathy with cerebral hemorrhage and senile plaque in aged dogs. *Jap J Vet Sci* 1990;52:605-11. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.52.605>
30. Russell MJ, Bobik M, White RG, Hou Y, Benjamin SA, Geddes JW. Age-specific onset of  $\beta$ -amyloid in Beagle brains. *Neurobiol Aging* 1996;17:269-73. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02072-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02072-1)
31. Linn RT. The 'Preclinical Phase' of Probable Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1995;52:485. <https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540290075020>
32. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)08256-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)08256-6)
33. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, *et al.* Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999;52:1397. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.7.1397>
34. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)08256-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)08256-6)
35. Yalcin E, Kasap S, Demir G. Prevalance of Behavioral Changes Associated with Age-Related Cognitive Impairment in Geriatric Dogs, Bursa, Turkey. *J Anim Vet Adv* 2010;9:1828-32. <https://doi.org/10.3923/javaa.2010.1828.1832>
36. Benjanirut C, Wongsangchan C, Setthawong P, Pradidtan W, Daechawattanakul S, Angkanaporn K. Prevalence and risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Thailand. *TJVM* 2018;48:453-61. <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/tjvm/article/view/147876>
37. Pantoja LN. Contribuição ao diagnóstico clínico da disfunção cognitiva canina (Dissertação). Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2010; 55p. <https://tede.ufrrj.br/jspui/handle/jspui/4123>
38. Sohrabji F. Estrogen: A Neuroprotective or Proinflammatory Hormone? Emerging Evidence from Reproductive Aging Models. *Ann New York Acad Sci* 2005;1052:75-90. <https://doi.org/10.1196/annals.1347.006>
39. Hao J, Rapp PR, Janssen WG, Lou W, Lasley BL, Hof PR, *et al.* Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc Nat Acad Sci* 2007;104:11465-70. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704757104>

40. Suzuki S, Brown CM, Wise PM. Mechanisms of Neuroprotection by Estrogen. *Endocrine* 2006;29:209-16. <https://doi.org/10.1385/endo:29:2:209>
41. Pan Y. Nutrients, Cognitive Function, and Brain Aging: What We Have Learned from Dogs. *Med Sci* 2021;9:72. <https://doi.org/10.3390/medsci9040072>
42. Emerson CS, Headrick JP, Vink R. Estrogen improves biochemical and neurologic outcome following traumatic brain injury in male rats, but not in females. *Brain Res* 1993;608:95-100. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90778-l](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90778-l)
43. Cadet JL, Ladenheim B, Baum I, Carlson E, Epstein C. CuZn-superoxide dismutase (CuZnSOD) transgenic mice show resistance to the lethal effects of methylenedioxymphetamine (MDA) and of methylenedioxymphetamine (MDMA). *Brain Res* 1994;655:259-62. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91624-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91624-1)
44. Toung TJ, Traystman RJ, Hurn PD. Estrogen-Mediated Neuroprotection After Experimental Stroke in Male Rats. *Stroke* 1998;29:1666-70. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.8.1666>
45. Azcoitia I, Sierra A, Garcia-Segura LM. Estradiol prevents kainic acid-induced neuronal loss in the rat dentate gyrus. *NeuroReport* 1998;9:3075-9. <https://doi.org/10.1097/00001756-199809140-00029>
46. Dubal DB, Kashon ML, Pettigrew LC, Ren JM, Finklestein SP, Rau SW, *et al.* Estradiol Protects against Ischemic Injury. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1998;18:1253-8. <https://doi.org/10.1097/00004647-199811000-00012>
47. Wang Q, Santizo R, Baughman VL, Pelligrino DA. Estrogen Provides Neuroprotection in Transient Forebrain Ischemia Through Perfusion-Independent Mechanisms in Rats. *Stroke* 1999;30:630-7. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.3.630>
48. Leal JC, Farias LR, Dias HD, Leocadio-Miguel MA, Fontenele-Araujo J. Time stamp memory is modulated by the phase of the estrous cycle in Wistar rats. *Psychol Neurosci* 2018;11:342-51. <https://doi.org/10.1037/pne0000148>
49. Haskell SG, Richardson ED, Horwitz RI. The effect of estrogen replacement therapy on cognitive function in women: A critical review of the literature. *J Clin Epidemiol* 1997;50:1249-64. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00169-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00169-8)
50. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen Deficiency and Risk of Alzheimer's Disease in Women. *Am J Epidemiol* 1994;140:256-61. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117244>
51. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Bracco L, Maggi S, Grigoletto F, *et al.* Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 1998;50:996-1002. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.4.996>
52. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, *et al.* A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore

- Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;48:1517-21.  
<https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1517>
53. Gibbs RB, Aggarwal P. Estrogen and Basal Forebrain Cholinergic Neurons: Implications for Brain Aging and Alzheimer's Disease-Related Cognitive Decline. *Horm Behav* 1998;34:98-111.  
<https://doi.org/10.1006/hbeh.1998.1451>
54. Lunine VN. Steroid Hormone Modulation of Hippocampal Dependent Spatial Memory. *Stress* 1997;2:21-35.  
<https://doi.org/10.3109/10253899709014735>
55. Simpkins JW, Rajakumar G, Zhang YQ, Simpkins CE, Greenwald D, Yu CJ, *et al.* Estrogens may reduce mortality and ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. *J Neurosurg* 1997;87:724-30.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.5.0724>