

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
dissertação será disponibilizado
somente a partir de 11/02/2023.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**MEMÓRIA EPISÓDICA EM CÃES (*Canis lupus familiaris*)
SAUDÁVEIS**

FELIPE JACQUES SANCHES

**Botucatu – SP
Fevereiro de 2021**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**MEMÓRIA EPISÓDICA EM CÃES (*Canis lupus familiaris*)
SAUDÁVEIS**

FELIPE JACQUES SANCHES

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Martins Amorim

**Botucatu - SP
Fevereiro de 2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Sanches, Felipe Jacques.

Memória episódica em cães (*Canis lupus familiaris*)
saudáveis / Felipe Jacques Sanches. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Rogério Martins Amorim

Capes: 50501062

1. Cães. 2. Disfunção cognitiva. 3. Distúrbios
cognitivos. 4. Demência. 5. Memória episódica.

Palavras-chave: Déficit cognitivo; Demência; Memória
episodic-like; Testes cognitivos.

Nome do Autor: Felipe Jacques Sanches

Título: MEMÓRIA EPISÓDICA EM CÃES (*Canis lupus familiaris*) SAUDÁVEIS

COMISSÃO EXAMINADORA

Profº Drº Rogério Martins Amorim
Presidente e Orientador
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Profº Drº Rodrigo Egydio Barreto
Membro
Departamento de Biologia Funcional e Estrutural
IBB – UNESP – Botucatu

Profª Drª Silvia Mitiko Nishida
Membro
Departamento de Biologia Funcional e Estrutural
IBB – UNESP – Botucatu

Data da Defesa: 11 de fevereiro de 2021.

AGRADECIMENTOS

A realização de grandes trabalhos, projetos e estudos só é possível quando temos a colaboração de todos. Não há pesquisa no 'singular', da qual seja realizada apenas por um indivíduo. Não há pesquisa sem a diversidade de ideias e sem o compartilhamento de conhecimentos. Em todos os âmbitos, profissional e pessoal, deve-se encontrar harmonia e união para que, juntos, haja o desenvolvimento de novas ideias e projetos, visando um bem maior: a ciência. Por esta razão, venho aqui agradecer a todos, que de alguma forma, ajudou a construir a minha dissertação de mestrado. Sintam-se parte desta pesquisa.

Agradeço, primeiramente, à minha família. A vida me presenteou com duas mães, duas guerreiras, que são meus exemplos de superação e honestidade: minha avó, Zenilda (mãe de criação) e minha mãe, Marizete (quem me trouxe a este plano). Aquele humilde e simples menino do interior do Matogrosso do Sul, sem muitos recursos financeiros, vivendo em seu próprio mundo minúsculo e vendo a cidade grande apenas pela TV, jamais imaginara que o mundo poderia ser tão imenso. Por meio da leitura incentivada, desde criança, por sua avó, que sempre sonhava em dias melhores, aquele menino cresceu buscando ser uma pessoa melhor. Com a força reluzente daquelas duas mulheres ao seu redor, ele aprendeu a agarrar as pequenas oportunidades que lhe surgiram. E por meio delas, hoje, ele tem em suas mãos um diploma. A vida me ensinou a viver, mas ser quem sou só foi possível graças a vocês.

Agradeço ao meu Pai, Luiz Hermano, quem sempre me incentivou e me apoiou por toda essa caminhada. Obrigado pelas lições e aprendizados. Ao meu avô materno, Fernando, que também me criou. Homem bem humilde, de cara fechada e amarrada, de poucos sorrisos confesso, que nunca me ensinou sobre ciência, mas o que me ensinou carregarei sempre comigo: a nunca desistir e que nunca é tarde para mudar e ser melhor. Agradeço, em geral, a todos que de alguma forma me incentivaram.

Ao meu orientador, agradeço por tornar tudo isso possível. Obrigado por todos ensinamentos do âmbito acadêmico e da vida, além de ser um exemplo

de professor para mim. Obrigado por acreditar em mim e me dar esta oportunidade.

Aos amigos, nada de mim seria sem vocês. Acredito que amigos foram feitos para chamarmos de “segunda família”, afinal, para nós que estamos tão distantes de casa, são eles que nos confortam nos piores dias e são com eles que comemoramos os melhores também. Nesta jornada, até aqui, tive a sorte de colecionar pessoas incríveis e me considero extremamente grato por tê-los comigo. Agradeço a todos com minha mais pura e sincera gratidão. Cada um de vocês fazem parte de mim. Em especial, agradeço a Roberta, a todos os momentos que estive ao meu lado. Você me ensinou o verdadeiro significado da amizade, me mostrou que um amigo pode ser até mesmo mais que um irmão. Você coloriu meus dias cinzas e ajudou a superar meus medos e incertezas.

Agradeço às alunas da graduação, Jéssica e Sabrina, por terem me ajudado na execução dos testes, correndo incansavelmente atrás dos cães para atender o tão esperado “n” amostral e por estarem sempre dispostas a ajudar. “Gentileza gera gentileza”.

Agradeço aos professores compositores da banca examinadora, qualificação e defesa. Nenhum conhecimento se faz sozinho e tenho profunda admiração por pessoas que escolhem compartilhá-las. Agradeço, em especial, ao professor Arthur Schelp que desde o início me ajudou e se fez presente nas discussões, elucidando minhas incansáveis e infinitas dúvidas. Agradeço, também, à professora Luzia Trinca, por ter me ajudado com as análises estatísticas do projeto.

Agradeço ao programa de pós-graduação em Medicina Veterinária da FMVZ - Unesp - Botucatu/SP, pelo auxílio prestado durante o curso de mestrado.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Unesp - Botucatu/SP, pelo apoio desta instituição para o desenvolvimento deste projeto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo fornecimento da bolsa de estudos, PROCESSO 155902/2019-9, auxiliando no desenvolvimento do projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 2

- Figura 1 – **Imagem fotográfica da sala utilizada para execução do TEMEC.**
A. Demonstração do local inicial (seta em branco) onde os animais são colocados antes da execução de cada fase do teste e do distanciamento, equidistante, do animal até os recipientes (linha tracejada em amarelo). **B.** Visualização da disposição dos recipientes dentro da sala. Note as diferenças de tamanho, cor e formato entre eles, além da necessidade de aproximação, por parte do animal, para identificar o conteúdo em seu interior.44
- Figura 2 – **Teste de Evocação da Memória Episódica Canina (TEMEC). (A).**
 Imagem ilustrativa do modelo de execução do teste. Note que cada fase condiz a um evento (episódio) diferente que será vivenciado pelo animal.....45
- Figura 3 – **Sala Teste.** Imagem ilustrativa da sala de teste, indicando o posicionamento dos recipientes, da câmera, do animal ao iniciar o teste e das medidas da sala (em centímetros). Observe que a filmagem foi feita na lateral da sala (sala de gravação). Dessa forma, o animal não teve acesso visual ao celular e nem à pessoa que o segurou..... 45
- Figura 4 – **Análise do efeito peso e sexo.** Imagem gráfica demonstrando os efeitos de significância (sexo e da interação entre peso e sexo) sob a probabilidade de acerto.....49
- Figura 5 – **Efeito idade sob probabilidade de acerto.** Gráfico demonstrando a relação da probabilidade de acerto mediante o efeito idade ($p = 0.00636$). Nota-se o declínio encontrado na população de cães mais velhos, em ambos os sexos, resultam em menor percentagem de acerto ao longo da vida, independente do peso corpóreo animal...49

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1

- Tabela 1 – Escala de Demência Canina (CADES), traduzido, desenvolvido por Mandari *et al.* (2015), envolvendo os quatros domínios da avaliação da disfunção cognitiva canina. (A) Orientação espacial. (B) Interação social. (C) Ciclo do sono-vigília. (D) Distúrbios de eliminação – defecação e micção.....29
- Tabela 2 – Questionário, traduzido, de abordagem aos domínios cognitivos referente ao acrônimo DISHAA, obtido do livro Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy (2017).....30

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

Tabela 1 – **Variação de percentual de acerto entre porte, idade e sexo**.....47

Tabela 2 – **Variação de percentual de acerto entre porte, idade e sexo. Formulação e resultados estatísticos para os modelos usados na análise.** Informações sobre os modelos de regressão logística ajustados para prever as probabilidades de acerto de cães no Teste de Evocação de Memória Canina (TEMEC). Cada linha representa uma variável preditora ou interação dentro do respectivo modelo. O asterisco indica efeito significativo da variável ou interação dentro do modelo de regressão logística ($P < 0.05$).....48

ABREVIATÓES

CADES – Escala de Demência Canina

DA – Doença de Alzheimer

DISH – D (Disorientation / Spatial orientation); I (Social interaction); S (Sleep–wake cycles); H (House soiling)

DISHAA – D (Disorientation / Spatial orientation); I (Social interaction); S (Sleep–wake cycles); H (House soiling); A (Activity); A (Anxiety)

DNMP – Teste de atraso não ligado a posição

DNMS – Teste de atraso não-ligado à amostra

SDC – Síndrome da disfunção cognitiva

TEMEC – Teste de Evocação de Memória Episódica Canina

WWW – what, where, when

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 INTRODUÇÃO	15
1.2 REVISÃO DE LITERATURA	17
1.2.1 A memória e suas derivações	17
1.2.2 O hipocampo	20
1.2.3 O declínio da memória episódica e a doença de Alzheimer	22
1.2.4 Doença tipo Alzheimer – uma nova terminologia	24
1.2.5 Síndrome da Disfunção Cognitiva Canina	25
1.2.6 Testes cognitivos em cães	31
1.2.7 Testes de avaliação de memória <i>episodic-like</i>	32
1.3 OBJETIVOS	35
1.3.1 Objetivos gerais	35
1.3.2 Objetivos específicos	35
CAPÍTULO 2 – TRABALHO CIENTÍFICO	36
TÍTULO	37
RESUMO	37
INTRODUÇÃO	38
MATERIAL E MÉTODOS	40
Seleção dos Animais	40
Teste de Evocação da Memória Episódica Canina (TEMEC)	42
Análise Estatística	46
RESULTADOS	46
DISCUSSÃO	50
CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
CAPÍTULO 3 – DISCUSSÃO GERAL	65
DISCUSSÃO GERAL	66
CONCLUSÕES GERAIS	69
REFERÊNCIAS	70

SANCHES, F. J. **Memória episódica em cães (*Canis lupus familiaris*) saudáveis**. Botucatu – SP, 2021. 80p. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

RESUMO

A memória episódica é responsável pela recepção e armazenamento de informações sobre episódios temporalmente datados e pela lembrança, consciente, de experiências ou eventos vividos. Sendo, esta, extremamente sensível a degenerações hipocampais, tais como àqueles apresentados por deposição de β -amilóide que precedem o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) em humanos. Estudos que visam uma maior compreensão desta memória em animais não humanos tornam-se promissores para o desenvolvimento de novos modelos translacionais para doenças neurodegenerativas, visto a íntima correlação do declínio da memória episódica com o desenvolvimento da DA. Com o objetivo de avaliar a utilização da memória episódica na espécie canina, foram recrutados 90 cães domésticos (*Canis lupus familiaris*) clinicamente saudáveis, de idades variáveis, ambos os sexos e raças distintas. Por meio de um teste modificado de avaliação da memória episódica, foi possível inferir que a probabilidade de acertos foi predita pelas variáveis: sexo, idade, peso e pela interação sexo x peso. Fêmeas apresentaram uma taxa de acerto menor comparado aos machos, o mesmo ocorreu em cães de porte pequeno frente aos demais. Ao analisar as variáveis peso e sexo, houve uma interação estatística significativa, demonstrando que fêmeas de porte pequeno (<9kg) apresentaram uma porcentagem de acerto menor aos demais grupos. A única variável que apresentou uma distribuição igual entre grupos, foi o fator “idade”. Animais idosos apresentaram uma probabilidade de acerto menor quando comparados com cães mais jovens, independente do sexo e do peso corpóreo. Através dos resultados obtidos, nosso estudo confirmou a capacidade de cães utilizarem a memória episódica e identificou um declínio significativo em cães geriátricos clinicamente saudáveis, sem alterações cognitivas evidentes.

Palavras-chave: déficit cognitivo; testes cognitivos; demência; memória episódica-like.

SANCHES, F. J. **Episodic memory in healthy dogs (*Canis lupus familiaris*)**. Botucatu – SP, 2020. 80p. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

ABSTRACT

Episodic memory is one of the fundamental neurocognitive memory systems in humans, responsible for receiving and storing information about temporally dated episodes and in favor of the conscious recall of experiences or lived events. Being extremely sensitive to hippocampal degenerations, such as those presented by deposition of β -amyloid that precede the development of Alzheimer's disease (AD). Such studies provide a greater understanding of the memory in non-human animals, becoming promising for the development of new translational models for neurodegenerative diseases, considering the close correlation of the episodic memory decline with the development of Alzheimer's disease seen in humans. In order to evaluate the use of episodic memory in the canine species, 90 clinically healthy domestic dogs (*Canis lupus familiaris*), of different ages, both sexes and different breeds, were recruited. Through a modified episodic memory assessment test, it was possible to infer that the probability of correct answers was predicted by the variables: sex, age, weight, and the interaction sex x weight. Females had a lower hit rate compared to males, the same occurred in small dogs compared to the others. When analyzing the variables weight and sex, there was a statistically significant interaction, showing that females of small size (<9kg) had a lower percentage of correct answers to the other groups. The only variable that showed an equal distribution between groups was the "age" factor. Elderly animals were less likely to be successful when compared to younger dogs, regardless of sex and body weight. Through the results obtained, our study confirmed the ability of dogs to use episodic memory and identified a significant decline in clinically healthy geriatric dogs, with no evident cognitive changes.

Keywords: cognitive deficit; cognitive tests; dementia; episodic-like memory.

CAPÍTULO 1
REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Estudos de avaliação de memória em animais, humanos e não humanos, estão cada vez mais promissores e necessários para um melhor entendimento, fisiopatológico e clínico, de doenças neurodegenerativas, além de tentar elucidar e encontrar métodos diagnósticos precoces por meio de testes cognitivos e compreender melhor a evolução destas doenças. Tais estudos, poderão auxiliar em pesquisas translacionais futuras, utilizando animais como modelos experimentais para doenças em humanos, assim como na doença de Alzheimer (DA).

A memória é composta de vários sistemas correlacionados e estruturas organizadas de componentes operacionais que consistem em substratos neurais e compostos comportamentais e cognitivos (Tulving, 1985). Sendo ela classificada em: memória de curta duração (segundos) e memória de longa duração (minutos, anos, décadas) (CASCELLA; AL KHALILI, 2020).

Nosso foco de estudo encontra-se na memória de longa duração que, por sua vez, pode ser subdividida entre memória não declarativa (implícita) e declarativa (explícita; autobiográfica). Esta última, caracterizada pela narrativa de episódios em sua sequência temporal e cronológica é referida por meio de palavras, narrada por escrito ou até mesmo por atitudes, por isto, a terminologia “declarativa”. A memória explícita se divide em componentes episódicos e semânticos e envolve um sistema de memória baseado no hipocampo, o que requer o uso da consciência para a evocação da lembrança (GRIFFITHS et al., 1999; LENT, 2001; KANDEL et al., 2014).

A memória episódica foi um termo utilizado por Endel Tulving (1972) para se referir àquela que apresenta a capacidade de receber e armazenar informações sobre episódios ou eventos temporalmente datados, contendo, também, relações espaço-temporais entre esses eventos. O desenvolvimento, armazenamento e execução desta memória está intimamente correlacionada à integridade do hipocampo e estruturas correlacionadas ao mesmo (TEMPLER; HAMPTON, 2013).

Estudos de memória episódica se tornaram altamente relevantes por se tratar de uma memória extremamente sensível às degenerações hipocampais, tais como àqueles apresentados por deposição de β -amilóide que precedem o desenvolvimento da DA (MORMINO et al., 2008). Desta forma, a identificação precoce de alterações da memória episódica pode ser primordial como método precoce do diagnóstico da DA (ALBERT et al., 2011).

Com objetivos de estabelecer estudos translacionais entre espécies, a memória episódica vem sendo fator de estudo em diversos animais não humanos, tais como macacos (MARTIN-ORDAS et al., 2010; TEMPLER e HAMPTON, 2013), ratos (EACOTT e NORMAN, 2004), aves (CLAYTON e DICKINSON, 1998) e cães (FUJITA et al., 2012). Tendo esta mesma memória um comprometimento correlacionado com lesões hipocampais, observados em macacos (GAFFAN, 1994) e ratos (FORTIN et al., 2002).

Como para Tulving (1972; 1993; 2002), a memória episódica só se aplica a seres humanos, decorrente à capacidade de lembrar conscientemente da experiência ou evento ocorrido e, ainda, relatar o evento como método de se avaliar a mesma (memória declarativa, autobiográfica), restringiu a terminologia “memória episódica” apenas tal espécie. No entanto, Clayton e Dickinson (1998) passaram a utilizar o termo memória “semelhante à episódica” (‘episodic-like’) aos animais não humanos, pelo fato de apresentarem a capacidade de cumprir os critérios comportamentais da memória episódica.

Assim como a DA afeta diretamente a memória episódica, suspeitamos que o mesmo possa ocorrer em cães com distúrbios neurodegenerativos, como na síndrome disfunção cognitiva, em que cães idosos desenvolvem déficits cognitivos comuns a DA. Vários estudos demonstraram uma correlação positiva entre deficiências cognitivas e aumento da formação de placas senis difusas de β -amilóide, observadas principalmente no cérebro de cães idosos (CUMMINGS et al., 1996a; SATOU et al., 1997; ARAUJO et al., 2017).

A maioria das pesquisas usando modelos animais de DA avalia apenas aspectos gerais de aprendizagem e memória e, portanto, a relevância translacional para deficiências de memória episódica na DA ainda é incerta (CRYSTAL; GLANZMAN, 2013).

Diversos testes, já validados na medicina veterinária, foram desenvolvidos para avaliação cognitiva de cães idosos, tais como aprendizado de reconhecimento não ligado à amostra (DNMS) e aprendizado espacial (DNMP) (MILGRAM et al., 1994; HEAD et al., 1995; SATOU et al., 1997; ADAMS et al., 2000; HECKLER et al., 2014). No entanto, nenhum destes avaliam a memória episódica.

Por meio da execução de um teste de avaliação da memória episódica, temos por objetivo identificar a utilização da memória episódica em uma população canina saudável e analisar o efeito da idade sob a probabilidade de acerto, considerando que déficits da memória episódica precedem alterações cognitivas mais evidentes.

Este estudo foi realizado pelo Serviço de Neurologia Veterinária do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Botucatu, São Paulo, Brasil. Todos os procedimentos de coleta de informações e imagens foram aprovados pela Comissão de Ética da FMVZ, protocolo CEUA 0042/2019 de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 A memória e suas derivações

Para Tulving (1985), a memória é composta de vários sistemas correlacionados e estruturas organizadas de componentes operacionais que consistem em substratos neurais e compostos comportamentais e cognitivos. Desta forma, é coerente afirmarmos que a memória integra um sistema complexo em que as lembranças resultam da ação combinada de sistemas cognitivos e neurobiologicamente distintos no cérebro (TEMPLER; HAMPTON, 2013).

Classicamente, a memória em humanos consiste em: memória de curta duração (segundos) e memória de longa duração (minutos, anos, décadas). Estas se distinguem tanto na capacidade de armazenamento de informações, quanto na variável “tempo” (duração) (CASCELLA; AL KHALILI, 2020).

Além disso, a memória pode ser subdividida entre memória declarativa (explícita; autobiográfica) que utiliza da consciência para acessar uma informação; e memória não declarativa (implícita) (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010). Esta última é caracterizada por sua inacessibilidade à lembrança consciente, sendo demonstrada por fenômenos como *priming*, aprendizagem motora de habilidades e formas simples de condicionamento clássico (GRIFFITHS et al., 1999).

Tulving (1985) descreve memória não declarativa como memória processual, a qual permite que os organismos retenham conexões aprendidas entre estímulos e respostas, incluindo aqueles que envolvem padrões complexos de estímulo e cadeias de resposta, e que respondem adaptativamente ao ambiente, fornecendo, desta forma, um modelo para ações futuras sem conter informações sobre o passado.

Enquanto os principais aspectos da memória explícita requerem a integração funcional do hipocampo e do córtex adjacente, envolvendo ainda a percepção consciente em humanos, a memória implícita não exige percepção consciente e depende principalmente de outros sistemas cerebrais, tais como cerebelo, estriado e amígdala (KANDEL et al., 2014).

A memória autobiográfica é referida por meio de palavras, narrada por escrito ou até mesmo por expressões comportamentais (sendo esta última mais evidente em animais não humanos), por isto, a terminologia “declarativa” (GRIFFITHS et al., 1999). Nela encontram-se memórias de curto prazo – memória operacional, utilizada principalmente para recuperar informações rápidas para obter uma resposta imediata, como por exemplo lembrar um determinado número telefônico, além da memória de trabalho importante para resolução de cálculos e compreensão de frases longas – e memórias de longo prazo (DICKERSON; EICHENBAUM, 2010).

A memória declarativa de longo prazo se divide em componentes episódicos e semânticos, na qual a memória semântica envolve conceitos atemporais,

responsável pelo armazenamento e recuperação de conhecimento sobre o mundo (“fatos”), utilizando a consciência noética (‘o conhecer’) para tornar possível que o indivíduo tenha conhecimento e percepção introspectiva do mundo interno e externo (TULVING, 1985; GRIFFITHS et al., 1999; LENT, 2001).

Endel Tulving foi o primeiro pesquisador a utilizar o termo “memória episódica” para àquela que apresenta a capacidade de receber e armazenar informações sobre episódios ou eventos temporalmente datados, contendo, também, relações espaço-temporais entre esses eventos. Em suma, este tipo de memória submete a lembranças de experiências passadas e individuais que estão intimamente correlacionados a elementos comportamentais sobre o "o que", "quando" e "onde" um determinado evento ocorreu (GRIFFITHS et al., 1999; CLAYTON et al., 2001).

Para Tulving (1972; 1993; 2002), a memória episódica só se aplica a seres capazes de lembrar conscientemente da experiência ou evento ocorrido (consciência autoconsciente), sendo capazes, ainda, de relatar o evento como método de se avaliar a mesma (memória declarativa, autobiográfica). Por tais motivos, se restringiu a terminologia “memória episódica” apenas a seres humanos e até os dias de hoje há controversas do seu desenvolvimento em animais não humanos, visto que estes não apresentam a capacidade da narrativa de se expressar (CRYTAL, 2009).

O fato de que animais não humanos, não são providos da capacidade de execução da linguagem falada, assim como as crianças que ainda não aprenderam a dominar a expressão verbal da linguagem, avaliar a memória declarativa é um desafio, mas não uma impossibilidade. Tanto nas crianças, como em mamíferos e aves, é aplicável o conceito “minimalista” de memória episódica (CLAYTON e RUSSELL, 2009).

Estudos realizados em corvídeos (CLAYTON e DICKINSON, 1998) e ratos (EACOTT e NORMAN, 2004) demonstraram que estes animais também eram capazes de recordar o “onde”, “o que” e “quando” de um evento. Para Clayton e Dickinson (1998) os animais não humanos deveriam apresentar a capacidade de cumprir os critérios comportamentais da memória episódica, independentemente de apresentarem, ou não, a autoconsciência. Para este

fenômeno utilizou o termo memória "semelhante à episódica" (episodic-like memory). Assim, vários estudos foram desenvolvidos desde que a revisão conceitual de Clayton e Dickinson foram aceitos. Crystal (2009) revisou várias abordagens que têm sido usadas para avaliar este tipo de memória em animais não humanos. Martin-Ordas et al. (2010) e Templer e Hampton (2013) utilizaram macacos e Fujita et al. (2012) cães domésticos, demonstrando que animais não humanos são capazes de utilizar a memória *episodic-like*.

1.2.2 O hipocampo

A memória episódica apresenta um desenvolvimento mais tardio, uma deterioração precoce e mais vulnerável à disfunção neural quando comparado com outros sistemas de memória (TULVING, 2002). Memórias episódicas em humanos são particularmente dependentes da integridade do hipocampo e estruturas correlacionadas ao mesmo, enquanto outros tipos de memória não são (TEMPLER; HAMPTON, 2013).

Em humanos, a rede hipocampal, incluindo o giro hipocampal, o próprio hipocampo e as áreas neocorticais, é responsável pela regulação e manutenção da memória de longo prazo tendo um papel importante na formação de novas memórias e em suas subseqüentes reativações. O hipocampo tem a função de consolidar a memória desde que seja relevante, porém, não é o um sitio de armazenamento essencial. Para isto, desenvolvem-se neuroconexões a estruturas corticais subjacentes, permitindo que uma memória se torne permanente em outras regiões cerebrais, independente da atividade hipocampal. Essa "transferência" da memória ocorre por meio de reativações das atividades neuronais mediadas pelo hipocampo e de suas estruturas mediais temporais inter-relacionadas. Desta forma, como método de redistribuição de informações, o hipocampo cria conexões com diversas outras áreas do neocórtex, fazendo com que uma determinada informação seja direcionada e estocada em áreas funcionais mais específicas a ela. Assim, por exemplo, uma memória visual é integrada ao córtex de associação visual e a memória auditiva ao córtex temporal (CASCELLA; AL KHALILI, 2020).

CONCLUSÕES GERAIS

Nosso estudo comprovou a existência e utilização da memória episódica na espécie canina, verificando seu declínio em cães idosos clinicamente saudáveis, além de identificar influências significativas do sexo e peso corpóreo frente a probabilidade de acerto ao teste desenvolvido.

A princípio, acreditamos que o declínio da memória episódica possa estar correlacionado com alterações cognitivas na espécie canina. Podendo, esta, ser um sinal precoce e inicial antes mesmo da consolidação de demais sinais cognitivos já salientados e bem definidos de doenças neurodegenerativas, tais das quais são vistas na SDC.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, B.; CHAN, A.; CALLAHAN, H.; SIWAK, C.; TAPP, D.; IKEDA-DOUGLAS, C.; ATKINSON, P.; HEAD, E.; COTMAN, C. W.; MILGRAM, N. W. Use of a delayed non-matching to position task to model age-dependent cognitive decline in the dog. **Behavioural Brain Research**. v. 108, p. 47–56, 2000.
- AKAIKE, H. A New Look at the Statistical Model Identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.
- ALBERT, M. S.; DEKOSKY, S. T.; DICKSON, D.; DUBOIS, B.; FELDMAN, H. H.; FOX, N. C.; GAMST, A.; HOLTZMAN, D. M.; JAGUST, W. J.; PETERSEN, R. C.; SNYDER, P. J.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; PHELPS, C. H. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**. v.7, p. 270–279, 2011.
- APOSTOLOVA, L. G. et al. Conversion of mild cognitive impairment to alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. **Archives of Neurology**, v. 63, n. 5, p. 693–699, 2006.
- ARAUJO, J. A.; BAULK, J.; RIVERA, C. The Aged Dog as a Natural Model of Alzheimer's Disease Progression. In LANDSBERG, G.; MAĐARI, A.; ŽILKA, N. Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy. Springer: 1 ed., cap. 4, p. 69-92, 2017.
- ARENDT, T.; STIELER, J.; Ueberham, U. Is sporadic Alzheimer's disease a developmental disorder? **Journal of Neurochemistry**. v. 143, p. 396–408, 2017.
- AZKONA, G. et al. Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs: PAPER. **Journal of Small Animal Practice**, v. 50, n. 2, p. 87–91, 2009.

BABB, S. J.; CRYSTAL, J. D. Discrimination of what, when, and where: Implications for episodic-like memory in rats. **Learning and Motivation**, v. 36, n. 2 SPEC. ISS., p. 177–189, 2005.

BABB, S. J.; CRYSTAL, J. D. Episodic-like Memory in the Rat. **Current Biology**, v. 16, n. 13, p. 1317–1321, 2006.

BINDER, S.; DERE, E.; ZLOMUZICA, A. A critical appraisal of the what-where-when episodic-like memory test in rodents: Achievements, caveats and future directions. **Progress in Neurobiology**, v. 130, p. 71–85, 2015.

BRIER, M. R.; GORDON, B.; FRIEDRICHSEN, K.; MCCARTHY, J.; STERN, A.; CHRISTENSEN, J.; OWEN, C.; ALDEA, P.; SU, Y.; HASSENSTAB, J.; CAIRNS, N. J.; HOLTZMAN, D. M.; FAGAN, A. M.; MORRIS, J. C.; BENZINGER, T. L. S.; ANCES, B. M. Tau and Ab imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. **Science Translational Medicine**. v. 8, n. 338, 2016.

CASCELLA, M.; AL KHALILI, Y. Short Term Memory Impairment. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

CHARLES, D. P.; GAFFAN, D.; BUCKLEY, M. J. Impaired Recency Judgments and Intact Novelty Judgments after Fornix Transection in Monkeys. **The Journal of Neuroscience**. v. 24, n. 8, p. 2037–2044, 2004.

CLAYTON, N. S.; DICKINSON, A. Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. **Nature**. v. 395, 1998.

CLAYTON, N. S.; GRIFFITHS, D. P.; EMERY, N. J.; DICKINSON, A. Elements of episodic-like memory in animals. **Phil. Trans. R. Soc. Lond. B**. v. 356, p. 1483-1491, 2001.

CLAYTON, N. S.; DICKINSON, A. Mental Time Travel: Can Animals Recall the Past and Plan for the Future? **Encyclopedia of Animal Behavior**, v. 4, n. August, p. 438–442, 2003.

CLAYTON, N. S.; RUSSELL, J. Looking for episodic memory in animals and young children: Prospects for a new minimalism. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 11, p. 2330–2340, 2009.

COREN, S. The Intelligence of Dogs: A Guide to the Thoughts, Emotions, and Inner Lives of Our Canine Companions. Reissue ed ed. 2006.

COREN, S. Are Big Dogs Smarter Than Small Dogs? Disponível em: <<https://www.psychologytoday.com/ca/blog/canine-corner/201901/are-big-dogs-smarter-small-dogs>>. Acesso em: 05 de março de 2020.

CRYSTAL, J. D. Elements of episodic-like memory in animal models. **Behavioural Processes**, v. 80, p. 269–277, 2009.

CRYSTAL, J. D.; GLANZMAN, D. L. A biological perspective on memory. **Current Biology**, v. 23, n. 17, p. R728–R731, 2013.

CUMMINGS, B. J.; HEAD, E.; RUEHL, W.; MILGRAM, N. W.; COTMAN, C. W. The Canine as an Animal Model of Human Aging and Dementia. **Neurobiology of Aging**, v. 17, n. 2, p. 259-268, 1996 a.

CUMMINGS, B. J.; HEAD, E.; AFAGH, A. J.; MILGRAM, N. W.; COTMAN, C. W. β Amyloid Accumulation Correlates with Cognitive Dysfunction in the Aged Canine. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 66, p. 11–23, 1996 b.

DEWEY, C. W.; DAVIES, E. S.; XIE H.; WAKSHLAG, J. J. Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 49, n. 3, p. 477–499, 2019.

DICKERSON, B. C.; EICHENBAUM, H. The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 86–104, 2010.

EACOTT, M. J.; NORMAN, G. Integrated Memory for Object, Place, and Context in Rats: A Possible Model of Episodic-Like Memory? **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 8, p. 1948-1953, 2004.

EASTON, A.; WEBSTER, L. A. D.; EACOTT, M. J. The episodic nature of episodic-like memories. **Learning and Memory**, v. 19, n. 4, p. 146–150, 2012.

EICHENBAUM, H.; YONELINAS, A. P.; RANGANATH, C. The medial temporal lobe and recognition memory. **Annual Review of Neuroscience**, v. 30, p. 123–

152, 2007.

FAST, R. et al. An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 4, p. 822–829, 2013.

FERNANDES, R. M. et al. The effects of moderate physical exercise on adult cognition: A systematic review. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. JUN, p. 1–11, 2018.

FORTIN, N. J.; AGSTER, K. L.; EICHENBAUM, H. B. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. **Nature Neuroscience**. v. 5, n. 5, p. 458-462, 2002.

FRANK, D. Cognitive Dysfunction in Dogs. *Compendium*. 25 (2003) 613-620. Disponível em: <www.ivis.org/proceedings/Hills/brain/frank.pdf?LA=1>. Acesso em: 03 de março de 2020.

FUGAZZA, C.; POGÁNY, Á.; MIKLÓSI, Á. Recall of Others' Actions after Incidental Encoding Reveals Episodic-like Memory in Dogs. **Current Biology**, v. 26, n. 23, p. 3209–3213, 2016.

FUJITA, K.; MORISAKI, A.; TAKAOKA, A.; MAEDA, T.; HORI, Y. Incidental memory in dogs (*Canis familiaris*): adaptive behavioral solution at an unexpected memory test. **Anim Cogn**. v. 15, p. 1055–1063, 2012.

GAFFAN, D. Scene-Specific Memory for Objects: A Model of Episodic Memory Impairment in Monkeys with Fornix Transection. **Journal of Cognitive Neuroscience**. v. 6, n. 4, p. 305-320, 1994.

GEULA, C.; NAGYKERY, N.; WU, C. K. Amyloid- β deposits in the cerebral cortex of the aged common marmoset (*Callithrix jacchus*): Incidence and chemical composition. **Acta Neuropathologica**, v. 103, n. 1, p. 48–58, 2002.

GOLDSTON, R. T. Geriatrics & Gerontology. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract**, v. 19, p. 1–202, 1989.

GRADY, C. L.; CRAIK, F. I. Changes in memory processing with age. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 10, n. 2, p. 224–231, 2000.

GREENE, J. W.; BADDELEY, A. D.; HODGES, J. R. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. **Neuropsychologia**, v. 34, n. 6, p. 537–551, 1996.

GRIFFITHS, D.; DICKINSON, A.; CLAYTON, N. Episodic memory: what can animals remember about their past? **Trends in Cognitive Sciences**, v. 3, n. 2, p. 74–80, 1999.

GROBER, E. et al. Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 14, n. 2, p. 266–278, 2008.

GUERREIRO, R.; BRAS, J. The age factor in Alzheimer's disease. **Genome Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1–3, 2015.

HEAD, E.; MEHTA, R.; HARTLEY, J.; KAMEKA, M.; CUMMINGS, B. J.; COTMAN, C. W.; RUEHL, W. W.; MILGRAM, N. W. Spatial Learning and Memory as a Function of Age in the Dog. **Behavioral Neuroscience**, v. 109, n. 5, p. 851–858, 1995.

HEAD, E.; POP, V.; SARSOZA, F.; KAYED, R.; BECKETT, T. L.; STUDZINSKI, C. M.; TOMIC, J. L.; GLABE, C. G.; MURPHY, M. P. Amyloid- β peptide and oligomers in the brain and cerebrospinal fluid of aged canines. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, n. 2, p. 637–646, 2010.

HECKLER, M. C. T.; SANTOS, F. H.; AMORIM, R. M. Testes para Avaliação das Funções Cognitivas de Memória e Aprendizado em Cães. **Neurobiologia**, v. 73, n. 4, 2010.

HECKLER, M. C. T. Testes cognitivos para avaliação de memória e aprendizado em cães (*Canis lupus familiaris*). 2011. 60 f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011.

HECKLER, M. C. T.; TRANQUILIM, M. V.; SVICERO, D. J.; BARBOSA, L.; AMORIM, R. M. Clinical feasibility of cognitive testing in dogs (*Canis lupus familiaris*). **Journal of Veterinary Behavior**. v. 9, p. 6-12, 2014.

HORSCHLER, D. J.; HARE, B.; CALL, J.; KAMINSKI, J.; MIKLÓSI, Á.; MACLEAN E. L. Absolute brain size predicts dog breed differences in executive function. **Animal Cognition**, v. 22, n. 2, p. 187–198, 2019.

HUIJBERS, W.; MORMINO, E. C.; SCHULTZ, A. P.; WIGMAN, S.; WARD, A. M.; LARVIE, M.; AMARIGLIO, R. E.; MARSHALL, G. A.; RENTZ, D. M.; JOHNSON, K. A.; SPERLING, R. A. Amyloid- β deposition in mild cognitive impairment is associated with increased hippocampal activity, atrophy and clinical progression. **Brain**. p. 1-13, 2015.

KANDEL, E. R.; DUDAI, Y.; MAYFORD, M. R. The molecular and systems biology of memory. **Cell**, v. 157, n. 1, p. 163–186, 2014.

KATINA, S. et al. Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 58, n. 1, p. 1–7, 2016.

KIMURA, N. et al. Age-related changes of Alzheimer's disease-associated proteins in cynomolgus monkey brains. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 310, n. 2, p. 303–311, 2003.

LANDSBERG, G. M.; MALAMED, R. Clinical Picture of Canine and Feline Cognitive Impairment. In LANDSBERG, G.; MAĐARI, A.; ŽILKA, N. Canine and Feline Dementia: Molecular Basis, Diagnostics and Therapy. Springer: 1 ed., cap. 1, p. 1-12, 2017.

LANDSBERG, G. M.; NICHOL, J.; ARAUJO, J. A. Cognitive Dysfunction Syndrome: A Disease of Canine and Feline Brain Aging. **Vet Clin Small Anim**. v. 42, p. 749 768, 2012.

LEMERE, C. A. et al. Alzheimer's disease A β vaccine reduces central nervous system A β levels in a non-human primate, the Caribbean vervet. **American Journal of Pathology**, v. 165, n. 1, p. 283–297, 2004.

LEMERE, C. A. et al. Cerebral amyloid-beta protein accumulation with aging in

cotton-top tamarins: A model of early Alzheimer's disease? **Rejuvenation Research**, v. 11, n. 2, p. 321–332, 2008.

LENT, R. Neurociência das funções mentais: Pessoas com história – As bases neurais da memória e da aprendizagem. In Lent, R. Cem Bilhões de Neurônios: Conceitos Fundamentais de Neurociência. Atheneu: 1 ed., cap. 18, p. 587-617, 2001.

LI, H.; ZHANG, L.; QIN, C. Current state of research on non-human primate models of Alzheimer's disease. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 2, n. 4, p. 227–238, 2019.

LO, K. H.; ROBERTS, W. A. Dogs (Canis familiaris) Use Odor Cues to Show Episodic- Like Memory for What, Where, and When. **Journal of Comparative Psychology**, v. 133, n. 4, p. 428–441, 2019.

MACK, M. L.; LOVE, B. C.; PRESTON, A. R. Building concepts one episode at a time: The hippocampus and concept formation. **Neuroscience Letters**. v. 680, p. 31-38, 2017.

MADARI, A.; FARBAKOVA, J.; KATINA, S.; SMOLEK, T.; NOVAK, P.; WEISSOVA, T.; NOVAK, M.; ZILKA, N. Assessment of severity and progression of canine cognitive dysfunction syndrome using the Canine Dementia Scale (CADES). **Applied Animal Behaviour Science**. v. 171, p. 138–145, 2015.

MARTIN, L. J. et al. Amyloid precursor protein in aged nonhuman primates. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 88, n. 4, p. 1461–1465, 1991.

MARTIN-ORDAS, G.; HAUN, D.; COLMENARES, F.; CALL, J. Keeping track of time: evidence for episodic-like memory in great apes. **Anim Cogn**. v. 13, p.331–340, 2010.

MILGRAM, N. W; HEAD, E.; WEINER, E.; THOMAS E. Cognitive Functions and Aging in the Dog: Acquisition of Nonspatial Visual Tasks. **Behavioral Neuroscience**. v. 108, n. 1, p. 57-68, 1994.

MORLAND, C. et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. **Nature Communications**, v. 8, n. 7491, p. 1–9, 2017.

MORMINO, E. C.; KLUTH, J. T.; MADISON, C. M.; RABINOVICI, G. D.; BAKER, S. L.; MILLER, B. L.; KOEPPE, R. A.; MATHIS, C. A.; WEINER, M. W.; JAGUST, W. J. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated β amyloid deposition in elderly subjects. **Brain**. v. 132, p. 1310–1323, 2008.

PODURI, A. et al. Apolipoprotein E4 and beta amyloid in senile plaques and cerebral blood vessels of aged rhesus monkeys. **American Journal of Pathology**, v. 144, n. 6, p. 1183–1187, 1994.

RIEDEL, B. C.; THOMPSON, P. M.; BRINTON, R. D. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 160, p. 134–147, 2016.

RUEHL, W. W.; HART, B. L. Canine Cognitive Dysfunction. In: DODMAN, N. H.; SHUSTER, L. (Eds.). **Psychopharmacology of animal behavior disorders**. Malden: Blacwell Science, p. 283-304, 1998.

SALONEN, M. et al. Prevalence, comorbidity, and breed differences in canine anxiety in 13,700 Finnish pet dogs. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–11, 2020.

SARGISSON, R. Canine separation anxiety: strategies for treatment and management. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, p. 143, 2014.

SATOU, T.; CUMMINGS, B. J.; HEAD, E.; NIELSON, K. A.; HAHN, F. F.; MILGRAM, N. W.; VELAZQUEZ, P.; CRIBBS, D. H.; TENNER, A. J.; COTMAN, C. W. The progression of β amyloid deposition in the frontal cortex of the aged canine. **Brain Research**. v. 774, p. 35–43, 1997.

SCHEYER, O. et al. Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 5, n. 4, p. 225–230, 2018.

SCHWARTZ, B. L.; EVANS, S. Episodic memory in primates. **American Journal of Primatology**, v. 55, n. 2, p. 71–85, 2001.

SINGER, R. A.; ZENTALL, T. R. Pigeons learn to answer the question “where did you just peck?” and can report peck location when unexpectedly asked. **Learning and Behavior**, v. 35, n. 3, p. 184–189, 2007.

SMALL, B. J. et al. The Course of Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, v. 57, n. 6, p. 839, 2000.

SMALL, S. A.; PERERA, G. M.; DeLAPAZ, R.; MAYEUX, R.; STERN, Y. Differential regional dysfunction of the hippocampal formation among elderly with memory decline and Alzheimer’s disease. **Annals of Neurology**, v. 45, n. 4, p. 466–472, 1999.

SMITH, C. D. et al. Brain structural alterations before mild cognitive impairment. **Neurology**, v. 68, n. 16, p. 1268–1273, 2007.

SVICERO, D. J.; HECKLER, M. C. T.; AMORIM, R. M. Prevalence of behavioral changes in senile dogs. **Ciência Rural**, v. 47, n. 02. p. 1-6, 2017.

TEMPLER, V. L.; HAMPTON, R. R. Cognitive mechanisms of memory for order in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). **Hippocampus**, v. 23, n. 3, p. 193–201, 2013.

TEMPLER, V. L.; HAMPTON, R. R. Episodic Memory in Nonhuman Animals. **Current Biology**. v. 23, n. 17, p. 801-806, 2013.

TOLEDANO, A. et al. Alzheimer pathology in non-human primates and its pathophysiological implications. **Primates: Classification, Evolution and Behavior**, v. 27, n. 6, p. 71–110, 2012.

TULVING, E. Episodic and semantic memory. In TULVING, E.; DONALDSON, W. *Organization of memory*. Oxford, England: Academic Press. cap. 10, p. 381-402, 1972.

TULVING, E. How Many Memory Systems Are There? **American Psychologist**. v. 40, n. 4, p. 385-398, 1985.

TULVING, E. Whats Is Episodic Memory? **Current Directions in Psychological Science**. v. 2, n. 3, p. 67-70, 1993.

TULVING, E.; MARKOWITSCH, H. J. Episodic and Declarative Memory: Role of the Hippocampus. **HIPPOCAMPUS**. v. 8, p. 198–204, 1998.

TULVING, E. Episodic memory: From Mind to Brain. **Annu. Rev. Psychol.** v. 53, p.1–25, 2002.

VARGHA-KHADEM, F.; GADIAN, D. G.; WATKINS, K. E.; CONNELLY, A.; VAN PAESSCHENAND, W.; MISHKIN, M. Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. **Science**. v. 277, n. 5324, p. 376–380, 1997.

WALKER, L. C. et al. Senile plaques in aged squirrel monkeys. **Neurobiology of Aging**, v. 8, n. 4, p. 291–296, 1987.

WEINGARTNER, H.; KAYE, W.; SMALLBERG, S. A.; EBERT, M. H.; GILLIN, J. C.; SITARAM, N. Memory Failures in Progressive Idiopathic Dementia. **Journal of Abnormal Psychology**. v. 90. n. 3, p. 187-196, 1981.

ZENTALL, T. R. et al. Episodic-like memory in pigeons. **Psychonomic Bulletin and Review**, v. 8, n. 4, p. 685–690, 2001.

ZENTALL, T. R.; SINGER, R. A.; STAGNER, J. P. Episodic-like memory: Pigeons can report location pecked when unexpectedly asked. **Behavioural Processes**, v. 79, n. 2, p. 93–98, 2008.

ZERBINO, D. R.; ACHUTHAN, P.; AKANNI, W.; AMODE, M. R.; BARRELL, D.; BHAI, J.; BILLIS, K.; CUMMINS, C.; GALL, A.; GIRÓN, C. G.; GIL, L.; GORDON, L.; HAGGERTY, L.; HASKELL, E.; HOURLIER, T.; IZUOGU, O. G.; JANACEK, S. H.; JUETTEMANN, T.; TO, J. K.; LAIRD, M. R.; LAVIDAS, I.; LIU, Z.; LOVELAND, J. E.; MAUREL, T.; MCLAREN, W.; MOORE, B.; MUDGE, J.; MURPHY, D. N.; NEWMAN, V.; NUHN, M.; OGEH, D.; ONG, C. K.; PARKER, A.; PATRICIO, M.; RIAT, H. S.; SCHUILENBURG, H.; SHEPPARD, D.; SPARROW, H.; TAYLOR, K.; THORMANN, A.; VULLO, A.; WALTZ, B.; ZADISSA, A.; FRANKISH, A.; HUNT, S. E.; KOSTADIMA, M.; LANGRIDGE, N.; MARTIN, F. J.; MUFFATO, M.; PERRY, E.; RUFFIER, M.; STAINES, D. M.; TREVANION, S.J.; AKEN, B. L.; CUNNINGHAM, F.; YATES, A.; FLICEK, P. Ensembl 2018, **Nucleic Acids Res.** 46 (2018) D754–D761.

ZHANG, D.; WANG, Y.; ZHOU, L.; YUAN, H.; SHEN, D; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **NeuroImage**. v. 55, p. 856–867, 2011.

ZHOU, W.; CRYSTAL, J. D. Validation of a rodent model of episodic memory. **Animal cognition**, v. 14, n. 3, p. 325–340, maio 2011.

ZHOU, W.; HOHMANN, A. G.; CRYSTAL, J. D. Rats answer an unexpected question after incidental encoding. **Current Biology**, v. 22, n. 12, p. 1149–1153, 2012.