

## SÍNDROME DA DISFUNÇÃO COGNITIVA EM FELINOS DOMÉSTICOS

(*Cognitive dysfunction syndrome in domestic felines*)

Keityane de Oliveira e SILVA<sup>1\*</sup>; Danillo de Souza PIMENTEL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da (PPGCA - UFAL), Maceió/AL; <sup>2</sup>Universidade Federal de Alagoas (UFAL). \*E-mail: [keityane.silva@arapiraca.ufal.br](mailto:keityane.silva@arapiraca.ufal.br)

### RESUMO

O envelhecimento pode ser definido como um processo de declínio progressivo nas funções fisiológicas de organismos vivos, sendo este associado à passagem do tempo e influenciado por fatores genéticos, ambientais e nutricionais. A Síndrome da Disfunção Cognitiva Felina (SDCF) é uma patologia neurodegenerativa relacionada a idade que causa a degeneração neuronal e a deterioração das sinapses, sendo semelhante a Doença de Alzheimer (DA) em humanos. A SDCF é caracterizada pela manifestação de alterações comportamentais, de modo especial a vocalização, além de alterações relacionadas ao aprendizado e memória, bem como diminuição no nível de consciência (resposta a estímulos) e confusão. O diagnóstico definitivo para a SDCF consiste na exclusão de outras possíveis doenças, além do exame clínico, físico, neurológico e testes laboratoriais/diagnósticos e a aplicação de um questionário de triagem cognitiva, para que doenças semelhantes sejam descartadas. Atualmente não existe cura para tal enfermidade, sendo o tratamento paliativo indicado para retardar o progresso da doença, através da suplementação vitamínica, terapia farmacológica, terapias dietéticas e de enriquecimento ambiental. Algumas semelhanças entre a SDCF e a DA podem ser encontradas incluindo a presença da proteína beta-amiloide e da proteína tau hiperfosforilada, sendo estas apontadas como possíveis desencadeadoras de tais doenças. Dessa forma, mediante a escassez de trabalhos científicos sobre a disfunção cognitiva em animais de companhia, sobretudo nos felinos domésticos, objetivou-se com o presente trabalho realizar uma revisão de literatura sobre a disfunção cognitiva em felinos domésticos, abordando desde aspectos etiológicos até seu tratamento.

**Palavras-chave:** Proteína beta amiloide, neurofunção animal, geriatria felina.

### ABSTRACT

*Aging can be defined as a process of progressive decline in the physiological functions of living organisms, which is associated with the passage of time and influenced by genetic, environmental, and nutritional factors. Feline Cognitive Dysfunction Syndrome (FCDS) is an age-related neurodegenerative pathology that causes neuronal degeneration and deterioration of synapses, being similar to Alzheimer's Disease (AD) in humans. FCDS is characterized by the manifestation of behavioral changes, especially vocalization, in addition to changes related to learning and memory, as well as a decrease in the level of consciousness (response to stimuli) and confusion. The definitive diagnosis for FCDS consists of excluding other possible diseases, in addition to clinical, physical, neurological, and laboratory/diagnostic tests and the application of a cognitive screening questionnaire, so that similar diseases are ruled out. Currently, there is no cure for this disease, and palliative treatment is indicated to delay the progression of the disease, through vitamin supplementation and pharmacological, dietary therapies, and environmental enrichment therapies. Some similarities between FCDS and AD can be found, including the presence of beta-amyloid protein and tauhyperphosphorylated protein, which are identified as possible triggers of such diseases. Thus, due to the scarcity of scientific works on cognitive dysfunction in companion animals, especially in domestic cats, the present work aimed to carry out a literature review on cognitive dysfunction in domestic cats, approaching from etiological aspects to its treatment.*

**Keywords:** Amyloid beta protein, animal neurofunction, feline geriatrics

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento pode ser definido como um processo de declínio progressivo das funções fisiológicas dos organismos vivos, estando associado à passagem do tempo e influenciado por fatores genéticos, ambientais e nutricionais (BELLOWS *et al.*, 2016a;

Recebido: mai./2024.

Publicado: dez./2024.

BELLOWS *et al.*, 2016b).

Com o avanço da medicina veterinária nos últimos anos, a expectativa de vida dos animais domésticos elevou-se, graças a melhorias na higiene geral, alimentação e atuação da medicina veterinária preventiva (CASTILLO e HÉRANDEZ, 2015). Em uma pesquisa efetuada no Reino Unido sobre a longevidade felina, foi observado que gatos mestiços possuem potencial para atingir uma média de 14,5 anos, enquanto os de raça alcançam em torno de 12,5 anos (TAYLOR, 2016).

À medida em que há o avanço na longevidade, há também uma maior prevalência no número de enfermidades neurodegenerativas como a Síndrome da Disfunção Cognitiva Felina (SDCF), que é caracterizada pela manifestação de alterações comportamentais, de aprendizado e memória, além de diminuição no nível de consciência (resposta a estímulos) e confusão (LANDSBERG *et al.*, 2012; LANDSBERG *et al.*, 2017). Em humanos ocorre uma síndrome parecida, intitulada como Doença de Alzheimer (DA), sendo marcada por distúrbios de memória, debilidade em áreas cognitivas como linguagem e alterações no comportamento (CHAMBERS *et al.*, 2015). Assim como em humanos, o principal fator prédisponente para o desenvolvimento da SDCF em gatos é a idade.

O diagnóstico para a SDCF é feito pelo exame clínico, físico, neurológico e testes laboratoriais/diagnósticos, além da aplicação de um questionário de triagem cognitiva, para que outras doenças sejam descartadas (LANDSBERG e MALABED, 2017). Atualmente não existe cura para tal enfermidade, sendo o tratamento paliativo indicado para retardar o progresso da doença, que consiste no uso de suplementação vitamínica, terapia farmacológica, terapias dietéticas e de enriquecimento ambiental (CASTILLO e HÉRANDEZ, 2015; LANDSBERG *et al.*, 2006).

Diante da escassez de trabalhos científicos sobre a disfunção cognitiva em animais de companhia, sobretudo nos felinos domésticos, objetivou-se com o presente trabalho realizar uma revisão de literatura sobre essa disfunção em felinos domésticos, abordando desde aspectos etiológicos até seu tratamento.

## DESENVOLVIMENTO

### Disfunção cognitiva

O envelhecimento é uma condição fisiológica gradual que acomete todos os organismos vivos e está vinculado ao desgaste natural das células do corpo. Em decorrência desse processo, os indivíduos que passam por ele são suscetíveis a diversas doenças, ocasionadas em sua grande maioria, pelo avanço da idade (LANDSBERG *et al.*, 2017). Dentre tantas enfermidades, a Disfunção Cognitiva (DC) é tida como uma das principais por seu caráter progressivo, estando ligada a uma degeneração irreversível do encéfalo, bem como diversas alterações superiores e anormais, diferente do que ocorre no envelhecimento fisiológico (KARAGIANNIS e MILLS, 2014).

A DC é uma doença neurodegenerativa progressiva que pode acometer diversas espécies (SORDO, 2021; TAYEBATI, 2006) alterando funções cerebrais que envolvem comportamento, aprendizado, memória e consciência. Tal enfermidade pode afetar relações sociais entre pessoas, entre pessoas e animais, e até mesmo envolvendo os próprios animais.

Devido as alterações que a mesma causa na memória, consciência e aprendizado, esta pode fazer com que a expectativa de vida do animal seja reduzida (SORDO *et al.*, 2021), já que funções básicas, como a homeostase do organismo, acaba sendo comprometida (BELLOWS, 2016a).

### **Disfunção cognitiva felina**

Segundo as Diretrizes de Estágio de Vida Felina, redigidas em 2021 por Quimby *et al.* da American Animal Hospital Association (AAHA) e pela American Association of Feline Practitioners (AAFP), os felinos passam por quatro estágios durante sua vida, sendo agrupados de acordo com a idade. O primeiro estágio, refere-se aos filhotes, sendo considerados como tal, até um ano de vida. O segundo estágio agrupa os jovens adultos em idades entre 1 a 6 anos. No terceiro estágio estão os adultos maduros com faixa etária entre 7 a 10 anos. E por fim, o quarto estágio estão os animais seniores, que englobam felinos com mais de 10 anos (QUIMBY *et al.*, 2021).

Devido a idade avançada, gatos seniores são mais suscetíveis a determinadas doenças do que os demais grupos, apresentando problemas na regulação de sua homeostase (BELLOWS *et al.*, 2016b). Em decorrência, diversas alterações comportamentais afetam a espécie em questão, como alteração no ciclo sono-vigília, desorientação e vocalização excessiva podendo ser tidas como sinal clínico precoce de diversas doenças sistêmicas, tais como hipertensão, hipertireoidismo, tumores cerebrais, surdez, orteoartrite, problemas de fato comportamentais (ansiedade de separação) e a disfunção cognitiva felina (GUNN-MOORE *et al.*, 2007; SORDO e GUNN-MORRE, 2021).

A SDCF pode ser caracterizada pela deterioração das habilidades cognitivas, onde nenhuma causa primária pode ser encontrada, sendo diagnosticada por meio do descarte de outras possíveis doenças e observação de seus sinais clínicos, sendo o último de difícil reconhecimento, já que felinos tendem a ser mais sutis em demonstrar que estão doentes (GUUN-MORE, 2011).

### **Etiologia**

Até então, a causa base da Síndrome da Disfunção Cognitiva permanece desconhecida, entretanto, acredita-se que algumas alterações encefálicas estão envolvidas nesse processo, tais como, anormalidades vasculares e comprometimento no fluxo sanguíneo até o cérebro (SORDO *et al.*, 2021), além de elevados níveis de dano oxidativo de proteínas e lipídeos (HEAD *et al.*, 2005).

Com o avançar da idade, o fluxo sanguíneo para o cérebro pode ser prejudicado devido a alterações em seus próprios vasos, bem como por doenças sistêmicas, como hipertensão, doenças cardíacas, anemia, alterações na viscosidade do sangue e hipercoagulabilidade, fazendo com que haja o desencadeamento da hipóxia neuronal (SORDO, 2021).

No metabolismo celular normal, uma parcela do oxigênio produzido pelas mitocôndrias para obtenção de energia é convertida em radicais livres. Conforme as mitocôndrias envelhecem, estas diminuem sua atividade e passam a produzir menos energia e mais radicais livres. Estes por sua vez, geralmente, são removidos do corpo por meio de antioxidantes, sendo inclusas algumas enzimas (superóxido dismutase (SOD), catalase e glutationa) e vitaminas (A, C e E). Porém, o equilíbrio entre produção e eliminação pode ser

Recebido: mai./2024.

Publicado: dez./2024.

desbalanceado devido a doenças, estresse e o avanço da idade, levando a um excesso de radicais livres, que podem reagir com o DNA, proteínas e lipídeos, causando danos celulares, disfunção e mutação celular (GUNN-MOORE *et al.*, 2007).

De modo particular, o encéfalo é mais suscetível aos efeitos tóxicos destes radicais, devido as suas elevadas necessidades metabólicas, além disto, células que não se dividem como os neurônios, são particularmente mais vulneráveis a tais danos, decorrente de sua sobrevida longa. Dessa forma, a geração de oxidantes leva à danos em proteínas, lipídios e nucleotídeos podendo estes contribuírem para a disfunção e degeneração neuronal, que podem estar associadas ao envelhecimento e doenças neurodegenerativas. Consequentemente, o acúmulo de proteínas modificadas pela oxidação acaba por interromper a função celular, devido a perda da capacidade catalítica ou por meio da interrupção das vias regulatórias (GUNN-MOORE *et al.*, 2007; LANDSBERG *et al.*, 2005; HEAD *et al.*, 2002).

## Epidemiologia

Estudos apontam que, com o avançar da idade, diversas alterações anatômicas, fisiológicas e degenerativas ocorrem no tecido neuronal, contribuindo para o declínio cognitivo (LANDSBERG *et al.*, 2017). Em uma pesquisa feita por Head e Gunn-Moore (2017), mostrou que 28% dos felinos com idade entre 11 e 14 anos, possuíam ao menos dois sinais de alterações comportamentais, e isto aumenta para 50% em gatos com 15 anos ou mais. Dessa forma, à medida que os gatos envelhecem, suas habilidades cognitivas se corrompem progressivamente tornando-se o principal fator para a predisposição da disfunção cognitiva (DC) (AZKONA *et al.*, 2009; NEILSON *et al.*, 2001; KATINA *et al.*, 2016; HEAD *et al.*, 2002).

Dietas inadequadas contribuem de forma direta para a progressão da doença, já que estas não suprem as demandas nutricionais que são exigidas por cada animal. Em um estudo feito na Eslováquia com 215 animais, observou-s que 113 possuíam uma dieta nutricionalmente correta para suas características individuais (idade, peso, porte) e comparado aos que não possuíam, estes apresentaram de 2,8 vezes menores chances de desenvolverem a doença (KATINA *et al.*, 2016).

Em uma pesquisa realizada por Azkona *et al.* (2009) envolvendo 325 animais, 22,5% apresentaram um sinal ou mais da DC, sendo fêmeas a grande maioria dos indivíduos acometidos. No mesmo estudo e em outro feito por Packer (2018), foi observado que animais castrados foram mais prevalentes para a doença, em comparação aos inteiros, bem como animais de pequeno porte com peso inferior a 15kg. Em contrapartida, outros autores relatam que o peso/porte não se revelaram como fatores de risco em suas pesquisas, bem como o sexo e o estado reprodutivo (NEILSON *et al.*, 2001; KATINA *et al.*, 2016; FAST *et al.*, 2013).

Os fatores ambientais têm se tornado objeto de estudo por muitos autores, pois acredita-se que possam influenciar diretamente no desenvolvimento da DC. Alguns autores estudaram áreas com alta poluição no ar, e concluíram que cães selvagens que ali habitavam possuíam precocemente placas de proteína  $\beta$ -amilóide e um aumento significativo de marcadores inflamatórios, sendo estes responsáveis pelo aumento do estresse oxidativo nas mitocôndrias podendo levar à formação de alterações patológicas no tecido neural (LANDSBERG e MALAMED, 2017; SÉE e LOEFFLER, 2001).

Assim como os fatores ambientais, o estresse psicológico pode ter influência direta no declínio cognitivo, podendo ser causado por elementos físicos e emocionais que desencadeiam

Recebido: mai./2024.

Publicado: dez./2024.

alterações imunológicas, endócrinas, físicas e comportamentais, como mudanças bruscas na rotina de animais idosos ou a chegada repentina de outros indivíduos em seu habitat (LANDSBERG *et al.*, 2012; LANDSBERG *et al.*, 2017; MIELE *et al.*, 2020).

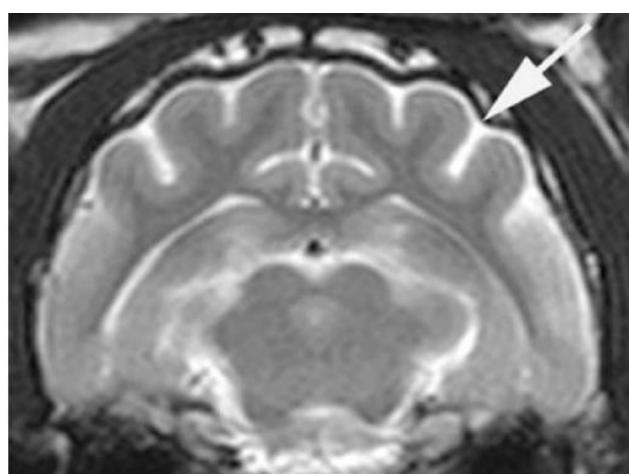
### Alterações neuropatológicas

A espécie felina apresenta diversas alterações neurológicas e cognitivas que se assemelham a Doença de Alzheimer (DA) em humanos. Entretanto, em estágios avançados a DA compromete muitos domínios cognitivos como a função motora, linguagem, habilidade psicomotora, atenção e habilidades espaciais, diferente dos gatos que aparentemente não possuem acometimento tão extenso, primeiro por não terem tantos segmentos cognitivos e segundo por certas capacidades serem mantidas, como a de se alimentar. Sendo assim, sugere-se que a progressão da SDC que ocorre em caninos e felinos, equivale aos estágios iniciais de progressão da DA (LANDSBERG *et al.*, 2012).

Os achados mais comuns encontrados em felinos são a angiopatia cerebral, deposição da proteína tau fosforilada, acumulo de proteína beta-amiloide, perda neuronal, atrofia cortical, aumento de ventrículos e alargamento dos sulcos e estresse oxidativo. Também é possível observar alterações perivasculares, incluindo micro hemorragias e infartos nas veias periventriculares. No entanto, apesar dos felinos possuírem tantas alterações neurológicas, não se sabe ao certo qual destas pode estar diretamente associada a DC, tão pouco com a sua progressão (LANDSBERG *et al.*, 2012; CERNA *et al.*, 2020).

### Atrofia cerebral e perda neuronal

No que diz respeito aos achados encontrados na espécie, a perda da espessura cortical do encéfalo e a perda de neurônios, que resultam na atrofia cerebral, podem ser observadas como uma das principais causas de declínico cognitivo durante o envelhecimento (ZHANG *et al.*, 2006). Com exames de imagem, como por exemplo, a ressonância magnética, foi possível identificar o aumento de ventrículos, alargamento dos sulcos (Fig. 01) e diminuição dos lobos occipital e piriforme, que são características de animais com SDC (SORDO e GUNN-MOORE, 2021; LANDSBERG *et al.*, 2010).



(Fonte: LANDSBERG *et al.*, 2017)

**Figura 01:** RM de um cérebro de um gato sênior mostrando alargamento dos sulcos (seta) indicando atrofia cerebral.

Em felinos de 12 a 13 anos, foi notada uma diminuição na espessura da camada molecular do cerebelo, resultante da diminuição de neurônios, enquanto houve um aumento na camada granular, aumento na astrogliose (inflamação do tecido neural) com consequente hipertrofia dos neurônios. Além disto notou-se a redução no número de dendritos nas células de Purkinje que pode levar a déficits motores e um declínio no processamento de informações (LANDSBERG *et al.*, 2010; ZHANG *et al.*, 2006; GUNN-MOORE *et al.*, 2007).

Em estudos realizados por Levine *et al.* (1986 e 1987), supôs-se que com o envelhecimento da espécie felina, as alterações comportamentais apresentadas poderiam ser resultantes de lesões no núcleo caudado, já que em um estudo experimental realizado pelos autores, os animais com alterações nesta estrutura se mostravam hiper-reativos e hiperativos a estímulos sensoriais. Acredita-se que tais lesões possam causar prejuízo na função motora e a incapacidade de habituar-se a estímulos repetidos. Dessa forma, gatos seniores se assustam facilmente com barulhos comuns (SORDO, 2021; LEVINE *et al.*, 1986; LEVINE *et al.*, 1987).

O *Locus Coeruleus* é uma pequena parte do tronco cerebral responsável pela produção do neurotransmissor acetilcolina, que também está ligado a cognição. Tal região se mostra atrofiada pelo avanço da idade em indivíduos mais velhos. Observou-se que os neurônios ali presentes sofrem uma redução de tamanho quando são avaliados em gatos idosos, também foi possível identificar anormalidades em suas mitocôndrias e acúmulo de lipofuscina. Já os seus dendritos, possuem menos microfilamentos, além de vacúulos e corpos de mielina, sendo observados em alguns casos degeneração axonal e ruptura de mielina. As alterações ocorridas nessa região do tronco encefálico podem ocasionar consequências funcionais ligadas à desregulação do ciclo sono-vigília (CERNA *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2005).

A região hipocampal também sofre alterações, os neurônios são degradados em felinos com mais de 14 anos, no entanto, sua gravidade segue atrelada a quantidade de placas  $\beta$ -amiloide e proteínas tau fosforiladas ali presentes (CHAMBERS *et al.*, 2015).

### **Deposição de $\beta$ -amiloide em placas senis**

As placas senis são formadas por proteína  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), que é derivada da proteína precursora Amilóide (PPA), sendo clivada em locais diversos e dependendo do local onde é realizada essa clivação, ocorre um processo em duas vias, a não amiloidogênica e a amiloidogênica que gera a  $\beta$ -amiloide. Na espécie humana, o acúmulo de proteína  $\beta$ -amiloide é indicativo da presença de demência, sendo esta substância neurotóxica responsável pelo comprometimento da função neural, degeneração das sinapses, morte celular e perda de neurotransmissores (LANDSBERG *et al.*, 2010).

Sendo assim, a  $\beta$ A pode ser considerada como uma proteína extra e intracelular, sendo encontrada em neurônios e ao redor deles, onde acumulam-se ao longo das membranas neuronais e dentro das paredes das artérias cerebrais. Em felinos, tais placas se apresentam de forma difusa e estão presentes no cérebro de indivíduos com mais de 10 anos. A Fig. 02 mostra a distribuição de  $\beta$ A dentro do hipocampo, enquanto a Fig. 03 revela a proteína presente nas regiões corticais como o córtex parietal (LANDSBERG *et al.*, 2010; GUNN-MOORE *et al.*, 2007; SORDO e GUNN-MOORE, 2021; BRELLOU *et al.*, 2005).

Em gatos idosos a composição da  $\beta$ A mostra-se um pouco diferente do que ocorre em humanos, pelo fato de haver somente a deposição do aminoácido  $\beta$ A1-42 e não haver a do  $\beta$ A1-

Recebido: mai./2024.

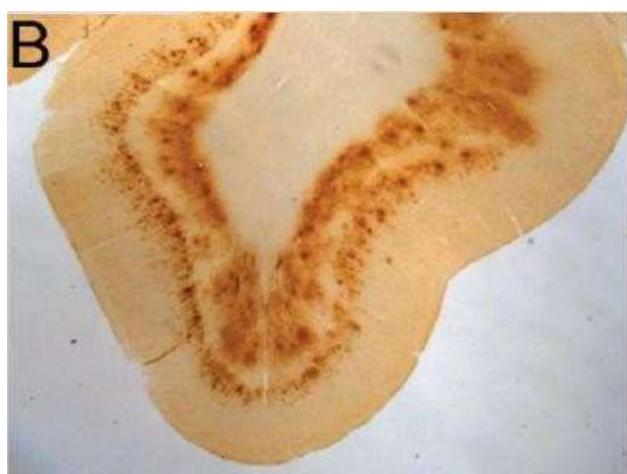
Publicado: dez./2024.

40 na conformação da beta-amiloide. Isto sugere que a falta de  $\beta$ A1-40 pode ser advinda após uma deposição mais solúvel destes aminoácidos no interior do neurônio, sendo prontamente degradado ou revertido em outra substância, já que no interior dos vasos cerebrais existe a deposição da mesma. Dessa forma, foi observado que tais aminoácidos ( $\beta$ A40) estão presentes em humanos idosos em estágios mais iniciais, porém sem sinais de DA. Sendo assim, a relação entre a SDC com a neupatologia das placas  $\beta$ A ainda possui inconsistência, pois alguns autores relatam que há relação positiva e outros negativa (CUMMINGS *et al.*, 1996; SORDO, 2021; HEAD *et al.*, 2005; GUNN-MOORE *et al.*, 2006).



(Fonte: Adaptado de LANDSBERG *et al.*, 2010)

**Figura 02:** O  $\beta$ A1-16 distribuído de forma difusa na camada molecular mais externa do hipocampo (setas pequenas) e também no subiculô (seta grande) em um gato de 17 anos.



(Fonte: Adaptado de LANDSBERG *et al.*, 2010)

**Figura 03:** Duas camadas de imunomarcação para o  $\beta$ A1-16, observado no córtex parietal de um gato de 18 anos, com possível comprometimento da região.

### Acúmulo de proteína Tau

A Tau é uma proteína que se localiza principalmente no citosol e nos axônios dos neurônios, sendo uma proteína associada aos microtúbulos (Fig. 04). Sua função consiste em manter a estabilidade, estrutura e manutenção dos microtúbulos. Alterações em sua fosforilação

afetam a sua capacidade de ligação, em consequência, pequenos fragmentos de Tau tendem a agregar-se e formar fibrilas, e são conhecidos como filamentos helicoidais pareados. Quando estes se acumulam em dendritos e axônios, produzem densas redes de filamentos, denominados fios de neuróilos e quando se agregam dentro dos corpos neuronais, são chamados de emaranhados neurofibrilares (NFT). A hiperfosforilação da Tau afeta diretamente o microtúbulo, desregulando a sua função e estabilidade, gerando a morte neuronal e a neurodegeneração (LANDSBERG *et al.*, 2017; SORDO, 2021).

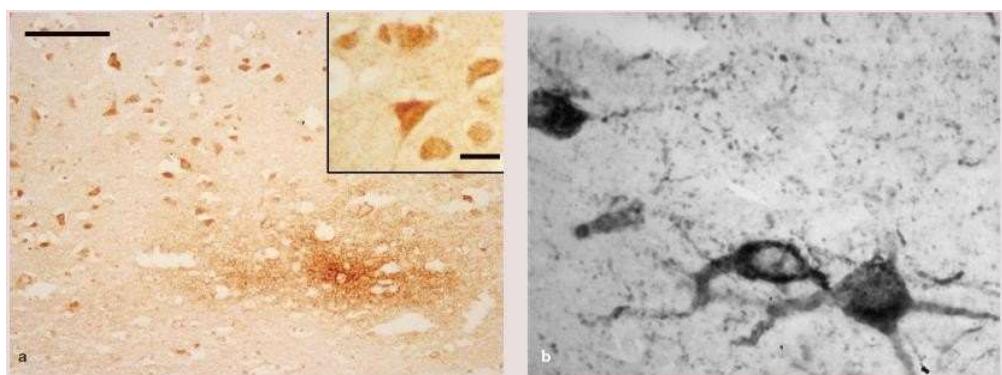


(Fonte: Adaptado de LANDSBERG *et al.*, 2010)

**Figura 04:** Acúmulo de proteína tau hiperfosforilada (imunomarcação com PHF-1) no hipocampo em um gato de 21 anos.

**Obs.:** Animal apresentava convulsões.

Com isto, o acúmulo de Tau foi correlacionado com grandes depósitos de  $\beta$ A, evidenciando que, a interação entre Tau e  $\beta$ A, aceleram a progressão uma da outra. Contudo, a presença de NFT (Fig. 05) e sua progressão foram interligadas com o quadro clínico da DA e ao declínio cognitivo em humanos (SORDO, 2021; LANDSBERG *et al.*, 2017).



(Fonte: Adaptado de BELLOWS *et al.*, 2016a)

**Figura 05.** Histopatológico de gato com 10 anos de idade e alteração comportamental, apresentando deposição de beta amilóide e Tau.

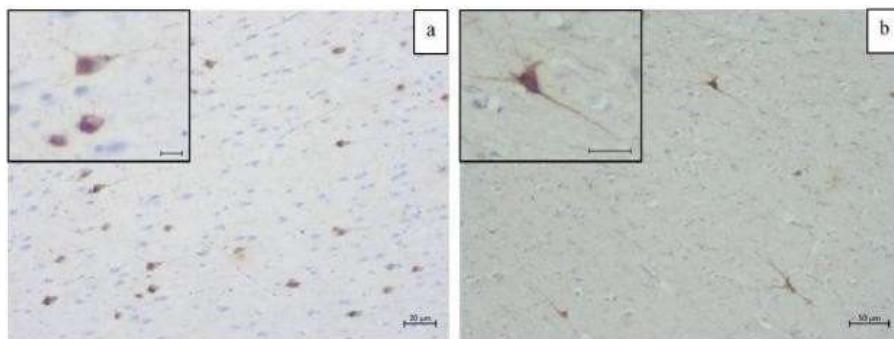
**Obs.:** A = Histopatológico de cérebro (córtex frontal). Intensa marcação dos neurônios e um depósito extracelular difuso e granular de  $\beta$ -Amiloide no neurópilo do córtex mais profundo; B = Neurônios e dendritos com Tau.

Em felinos, diversos estudos mostraram que eles não possuem o NFT totalmente desenvolvido, porém, podem desenvolver uma formação inicial, intitulados como pré-emaranhados (Figs 06a e 06b). Em gatos foi possível observar que a distribuição, células

Recebido: mai./2024.

Publicado: dez./2024.

afetadas, as isoformas de tau e a estrutura dos NTFs foram comparáveis aos da DA e sua subsequente perda neuronal ocorreu na mesma região do cérebro que a acumulação inicial de  $\beta$ A, no hipocampo (CUMMINGS *et al.*, 1996; HEAD *et al.*, 2005; GUNN-MOORE *et al.*, 2006; CHAMBERS *et al.*, 2015).



(Fonte: SORDO, 2021)

**Figura 06:** Pré-emaranhados no cérebro de um gato com disfunção cognitiva.

Em um estudo feito por Head *et al.* (2005), dois gatos apresentavam alto grau de proteína Tau hiperfosforilada, no entanto, eles já haviam sofrido convulsões, enquanto em humanos a mesma proteína em alto grau de fosforilação também é encontrada em indivíduos que já haviam tido doenças neurodegenerativas em consequência de convulsões graves. Dessa forma, até o momento não se tem comprovações concretas de que a hiperfosforilação da Tau está relacionada a idade ou a outras causas neurológicas (VITE e HEAD, 2014).

### Alterações vasculares

Além das anomalias já citadas, alterações no fluxo sanguíneo e na estrutura de seus vasos estão ligadas com a progressão do declínio cognitivo levando a diversos problemas, como a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, a presença de hemorragias e uma forma de arteriosclerose (GUNN-MOORE, 2011).

Como já citado, a  $\beta$ A pode se acumular na área perivascular e em decorrência disto ocorre a chamada Angiopatia Amiloide Cerebrovascular, que causa prejuízos a estrutura dos vasos, comprometendo a barreira hemato-encefálica (BHE), o que desencadeia a ruptura de vasos e consequente hemorragias, além de predispor a infartos lacunares (GUNN-MOORE *et al.*, 2006; VITE *et al.*, 2014). Ademais, tal enfermidade pode levar a piora no quadro clínico de gatos mais velhos devido aos neurônios possuírem uma alta demanda de oxigênio tornando-os mais suscetíveis a hipóxia cerebral como consequência da hipertensão, diminuição do débito cardíaco, anemia e outros defeitos de coagulação sanguínea (GUNN-MOORE, 2011).

### Lesões oxidativas

De todos os órgãos do organismo, o cérebro é o que apresenta uma das maiores taxas metabólicas, em consequência, possui uma demanda de maior de oxigênio. Os distúrbios na sua oxigenação traz diversos problemas ao seu funcionamento adequado, e além disto, células que não se dividem como os neurônios, são particularmente mais vulneráveis a tais danos, devido a sua sobrevida ser longa (GUNN-MOORE *et al.*, 2006; GUNN-MORE, 2011).

Uma determinada quantidade de oxigênio utilizado no metabolismo celular, pelas

mitocôndrias, para a produção de energia é convertida em radicais livres. À medida em que há o envelhecimento mitocondrial, sua atividade é diminuída, produzindo menos energia e mais radicais livres. Estes radicais são removidos do corpo por antioxidantes, como algumas enzimas (SOD, catalase e glutationa) e vitaminas (A, C e E). Porém, o equilíbrio entre produção e eliminação pode ser desbalanceado devido a doenças, estresse e o avanço da idade levando ao excesso dos radicais livres, que podem reagir com o DNA, proteínas elipídeos, gerando danos celulares, disfunção e mutação (GUNN-MOORE *et al.*, 2006; GUNN-MORE, 2011).

Dessa forma, em humanos e em cães a geração de oxidantes leva ao dano crônico em proteínas, lipídios e nucleotídeos, podendo contribuir para a disfunção e degeneração neuronal que podem ser associadas ao envelhecimento e a doenças neurodegenerativas. Consequentemente, o acúmulo de proteínas modificadas pela oxidação acaba por interromper a função celular, devido a perda da capacidade catalítica ou por meio da interrupção das vias regulatórias. Ainda que não se tenha estudos concretos com a espécie felina, acredita-se que os danos oxidativos sejam semelhantes as espécies citadas anteriormente (GUNN-MOORE *et al.*, 2006; GUNN-MORE, 2011; LANDSBERG, 2005; PRPAR MIHEVC *et al.*, 2019).

### Sinais clínicos

Com o elevado número da população geriátrica, houve um aumento de gatos que apresentam diversas manifestações comportamentais. Tais alterações podem ser resultado de inúmeros distúrbios como doenças sistêmicas (hipertireoidismo), afecções neurológicas (hidrocefalia), problemas comportamentais propriamente ditos (ansiedade de separação) ou a própria SDC (GUNN-MOORE, 2011; CERNA *et al.*, 2020).

Assim como nos cães, até alguns anos atrás era utilizado um acrônimo para resumir os sinais clínicos da SDC em gatos, o DISHAAL, sendo inclusos a desorientação, mudanças nas interações sociais, alterações no ciclo sono-vigília, sujeira em casa, mudanças no nível de atividade, ansiedade, aprendizado e déficits de memória. No entanto, a vocalização que era um sinal predominante nos felinos não estava inclusa, dessa forma, o acrônimo anterior desenvolvido para cães foi reformulado para a espécie, passando a se intitular VISHDAAL (Tab. 01), sendo inserida a vocalização (CERNA *et al.*, 2020).

**Tabela 01:** Alterações comportamentais observadas em gatos geriátricos com SDC, resumidas pelo acrônimo VISHDAAL.

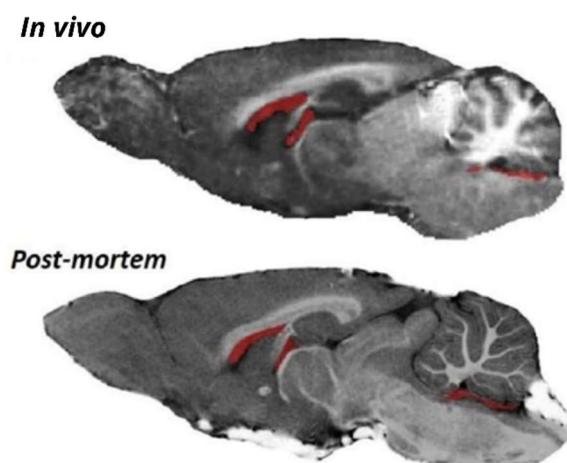
<b>Mudanças comportamentais relacionadas a DC:</b>	
<p><b>Vocalisation;</b>  <b>Alterations in Interactions</b>  (e.g., increased affection);    <b>Changes in the Sleepwakecycle;</b>    <b>House-soiling;</b>    <b>Disorientation;</b>    <b>Alterations in Activity levels; Anxiety; and</b>  <b>Learning and memory</b></p>	<p><b>Vocalização excessiva</b>  <b>Alterações nas Interações</b>    <b>Alterações no ciclo Sono-vigília</b>    <b>Sujeira em Casa</b>    <b>Desorientação</b>    <b>Alteração nos níveis de Atividade;</b>  <b>Ansiedade; Aprendizagem e Memória</b></p>

(Fonte: Adaptada de Cerna *et al.*, 2020)

## Diagnóstico

A confirmação da síndrome se baseia na exclusão de outras possíveis doenças, pois diversas enfermidades causam alterações comportamentais semelhantes a ela (CERNA *et al.*, 2020). Dessa forma, é imprescindível que se faça uma boa anamnese, seguida de exame físico completo, englobando o exame neurológico e ortopédico. Uma amostra de sangue deve ser coletada para realização da hematologia e o perfil bioquímico, com inclusão da concentração de tiroxina. Uma amostra de urina também deve ser coletada para que seja feita uma urinálise completa (GUNN-MOORE *et al.*, 2007; GUNN-MOORE, 2011; CERNA *et al.*, 2020).

Além de testes laboratoriais, exames de imagem devem ser solicitados como radiografias, ultrassonografias e a ressonância magnética (RM). A RM visualiza o volume total do encéfalo bem como o volume do hipocampo, atrofia cerebral, aumento ventricular, lesões na área do córtex e núcleo caudado, além do declínio do volume sanguíneo. Tais sinais podem ser decisivos para um diagnóstico conciso de DC (Fig. 07), ao mesmo tempo que descarta outras possíveis patologias intracranianas. Sendo assim, seu uso se apresenta como uma potencial ferramenta para diagnosticar alterações relacionadas à idade, bem como a identificação precoce de DC (LANDSBERG e MALAMED, 2017).



(Fonte: Adaptado de SORDO, 2021)

**Figura 07:** Comparação entre exames de ressonância magnética *in vivo* e *post-mortem*, do cérebro de um rato.

Conforme os sinais clínicos apresentados pelos felinos, tendo como base o novo acrômio utilizado para a espécie, o VISHDAAL, questionários foram elaborados para que os tutores pudessem responder de forma adequada e objetiva sobre os sinais clínicos que mais afetavam seus animais, podendo ser feita uma triagem rápida e abrangente (CERNA *et al.*, 2020). No entanto, apenas a utilização do questionário sem o acompanhamento de outros exames e testes, não possui grande efetividade (LANDSBERG e MALAMED, 2017; LANDSBERG *et al.*, 2012).

O uso de biomarcadores está sendo discutido como uma das melhores propostas de diagnóstico da DC e DA no futuro, pois estes estão em abundância no corpo e possuem grande potencial para identificar taxas elevadas de proteínas  $\beta$ A e Tau. Atualmente, poucos são os estudos feitos e sabe-se que existem muitas ordens de grandeza na classe das proteínas. Assim

sendo, maiores pesquisas são necessárias para que os biomarcadores sejam utilizados da melhor maneira possível (LANDSBERG *et al.*, 2017).

Sendo assim, o diagnóstico da SDC em felinos, tende a ser mais difícil pois seus tutores acreditam que, os sinais clínicos que estes apresentam são em decorrência da idade, não existindo alguma patologia mascarada. Além disto, reconhecer em gatos sinais de dor e outras manifestações acaba se tornando desafiador, devido à sua capacidade de escondê-las (CERNA *et al.*, 2020).

## Tratamento

Até o momento a SDCF não pode ser curada, no entanto, com intervenções adequadas é possível que os sinais clínicos possam ser reduzidos e seu progresso retardado. Porém, devido a escassez de estudos sobre a DC em felinos há também poucas evidências que apoiam abordagens terapêuticas para a espécie, sendo assim, o protocolo terapêutico instaurado é baseado no tratamento de caninos e humanos com DA. Dessa forma, as possíveis intervenções para o tratamento da DC incluem a modificação da dieta, enriquecimento ambiental e terapias medicamentosas que também podem ser utilizadas como forma de prevenção para a SDC (LANDSBERG *et al.*, 2010; GUNN-MOORE, 2011; SORDO *et al.*, 2021; LANDSBERG *et al.*, 2017).

### Dietas nutracêuticas/suplementação nutricional

Estudos apontam que dietas ricas em antioxidantes e outros compostos (Vitamina E, betacaroteno e ácidos graxos essenciais) restrigem o dano oxidativo causado pelos radicais livres, reduzindo a produção de  $\beta$ A e melhorando a função cognitiva (GUNN-MOORE, 2011; GUNN-MOORE *et al.*, 2007; KATINA *et al.*, 2016).

Em um ensaio feito por Messonier (2001), 21 felinos foram submetidos a administração do Cholodin-Fel (MVP Labs). Tal suplemento contém em sua composição colina, fosfatidilcolina, metionina, Inositol, vitamina E, zinco, selênio, taurina e vitamina B. Dos 21 animais, 9 apresentaram melhora na confusão mental e no apetite.

### Enriquecimento ambiental

Em gatos mais jovens o enriquecimento ambiental é recomendado em especial para aqueles que não possuem acesso a rua. Assim, deve-se incluir atividades e objetos na rotina dos felinos, de modo que possam promover seu comportamento natural englobando a caça, escalada e empoleiramentos, o que inclui novas formas de se obter alimentos ou petiscos (SORDO, 2021).

Porém, em gatos mais velhos, mudanças bruscas na rotina podem resultar em efeitos negativos desencadeando a confusão, pelo fato de tais indivíduos não conseguirem lidar com mudanças. Sendo assim, para estes, é importante que as mudanças sejam reduzidas bem como o tamanho do seu ambiente para que o estresse seja minimizado, garantindo que suas principais necessidades sejam atendidas e estejam ao seu alcance como comida, água, caixa de areia, local de descanso e local seguro para se esconder. É importante que as mudanças que de fato forem necessárias para garantir o bem-estar do animal sejam feitas de forma lenta e gradual, tranquilizando o gato para que ele não fique muito estressado (SORDO *et al.*, 2021).

Acredita-se que a combinação de estimulação ambiental e uma dieta enriquecida com

antioxidantes possuam uma ação sinérgica na melhora dos distúrbios neurológicos (LANDSBERG *et al.*, 2010).

### **Terapia medicamentosa**

A seleginina é um inibidor da monoamina oxidase B, desenvolvido e licenciado para o tratamento da SDCC. Estudos comprovam que a medicação melhorou os sinais clínicos associados a DC. A seleginina na dose de 0,5 a 1mg/kg foi supostamente tida como útil em casos de SDCF para sinais como desorientação, aumento da vocalização e atividade repetitiva (RUEHL *et al.*, 1995; CAMPBELL *et al.*, 2001; GUNN-MOORE *et al.*, 2007).

### **Terapia adjuvante**

Além das medicações utilizadas para a SDC, pode ser necessário que seja utilizado uma terapêutica para tratar sinais específicos. Ansiolíticos e antidepressivos podem ser indicados para felinos que sejam ansiosos ou que fiquem acordados durante a noite, no entanto deve-se ter cuidado ao se prescrever substâncias que possuam efeitos anticolinérgicos, pois estas devem ser evitadas. Dessa forma o Lorazepam, oxazepam e clonazepam que não possuem metabólitos intermediários ativos e certo grau de segurança maior que outros benzodiazepínicos podem ser utilizados como terapia adjuvante. (LANDSBERG *et al.*, 2010).

Por fim, terapias naturais para controle da ansiedade e auxílio do sono como a melatonina, aromaterapia e feromônios são benéficas aos felinos sendo administrados sozinhos ou em conjunto com medicamentos para a DC (GUNN-MOORE *et al.*, 2007; GUNN-MOORE, 2011).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base na revisão realizada no presente trabalho, foi possível observar aspectos importantes sobre a SDCF como sua etiologia, epidemiologia, alterações neuropatológicas, sinais clínicos, diagnóstico e tratamento. No entanto, mediante aos dados apresentados muitas questões ainda permanecem sem respostas, como a causa base da doença e sua patogenia, dessa forma, se faz necessário mais pesquisas relacionadas a síndrome nos felinos para que tal enfermidade possa ser compreendida. Além disto, foi observado que a DCF possui semelhanças em sua neuropatologia com a Doença de Alzheimer, sendo os gatos um excelente modelo natural para se entender como funciona a DA em humanos.

## **REFERÊNCIAS**

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. **Journal of Small Animal Practice**, v.50, n.2, p.87-91, 2009.

BELLOWS, J.; CENTER, S.; DARISTOTLE, L.; ESTRADA, A.H.; FLICKINGER, E.A.; HORWITZ, D.F.; LASCELLES, B.D.X.; LEPINE, A.; PEREA, S.; SCHERK, M.; SHOVELLER, A.K. Aging in cats: Common physical and functional changes. **Journal of**

**Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.7, p.533-550, 2016a.

BELLOWS, J.; CENTER, S.; DARISTOTLE, L.; ESTRADA, A.H.; FLICKINGER, E.A.; HORWITZ, D.F.; LASCELLES, B.D.X.; LEPINE, A.; PEREA, S.; SCHERK, M.; SHOVELLER, A.K. Evaluating aging in cats: How to determine what is healthy and what is disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.7, p.551-570, 2016b.

BRELLOU, G.; VLEMMAS, I.; LEKKAS, S.; PAPAIOANNOU, N. Immunohistochemical investigation of amyloid  $\beta$ -protein (A $\beta$ ) in the brain of aged cats. **Histology and histopathology**, 2005. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10201/22529>. Acesso em: 02 fev. 2024.

CAMPBELL, S.; TRETTIEN, A.; KOZAN, B. A noncomparative open-label study evaluating the effect of selegiline hydrochloride in a clinical setting. **Veterinary Therapeutics**, v.2, n.1, p.24-39, 2001.

CASTILLO, C.; HERNÁNDEZ, J. the role of oxidative stress in the development of cognitive dysfunction syndrome in cats. Importance of antioxidant prevention and therapy. **SOJ Veterinary Sciences**, v.1, n.2, p.1-12, 2015.

CERNA, P.; GARDINER, H.; SORDO, L.; TORNQVIST-JOHNSON, C.; GUNN-MOORE, D. A. Potential causes of increased vocalisation in elderly cats with cognitive dysfunction syndrome as assessed by their owners. **Animals**, v.10, n.6, p.1092- 1107, 2020.

CHAMBERS, J.K.; TOKUDA, T.; UCHIDA, K.; ISHII, R.; TATEBE, H.; TAKAHASHI, E.; TOMIYAMA, T.; UNE, Y.; NAKAYAMA, H. The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica Communications**, v.3, n.1, p.1-14, 2015.

CUMMINGS, B.J.; SATOU, T.; HEAD, E.; MILGRAM, N.W.; COLE, G.M.; SAVAGE, M.J.; PODLISNY, M.B.; SELKOE, D.J.; SIMAN, R.; GREENBERG, B.D.; COTMAN, C.W. Diffuse plaques contain C-terminal A $\beta$ 42 and not A $\beta$ 40: evidence from cats and dogs. **Neurobiology of Aging**, v.17, n.4, p.653-659, 1996.

FAST, R.; SCHÜTT, T.; TOFT, N.; MØLLER, 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**, v.27, n.4, p 822-829, 2013.

GUNN-MOORE, D.; MOFFAT, K.; CHRISTIE, L.A.; HEAD, E. Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. **Journal of Small Animal Practice**, v.48, n.10, p.546-553, 2007.

GUNN-MOORE, D.A. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. **Topics in Companion Animal Medicine**, v.26, n.1, p 17-24, 2011.

GUNN-MOORE, D.A.; MCVEE, J.; BRADSHAW, J.M.; PEARSON, G.R.; HEAD, E.; GUNN-MOORE, F.J. Ageing changes in cat brains demonstrated by  $\beta$ - amyloid and AT8-immunoreactive phosphorylated tau deposits. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v.8, n.4, p.234-242, 2006.

HEAD, E.; LIU, J.; HAGEN, T.M.; MUGGENBURG, B.A.; MILGRAM, N.W.; AMES, B.N.; COTMAN, C. W. Oxidative damage increases with age in a canine model of human brain aging. **Journal of Neurochemistry**, v.82, n.2, p.375-381, 2002.

HEAD, E; MOFFAT, K.; DAS, P.; SARSOZA, F.; POON, W.W.; LANDSBERG, G.; COTMAN, C.W.; MURPHY, M.P.  $\beta$ -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. **Neurobiology of Aging**, v.26, n.5, p 749-763, 2005.

HEAD, E.; GUNN-MOORE, D. Neuropathology of feline dementia. In: LANDSBERG, G. **Canine and Feline Dementia**. 1. ed., Springer, Cham, 2017. p.103-111.

KARAGIANNIS, C.; MILLS, D. Feline cognitive dysfunction syndrome. **Veterinary Focus**, v.24, n.2, p.42-7, 2014.

KATINA, S.; FARBAKOVA, J.; MADARI, A.; NOVAK, M.; ZILKA, N. Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.58, n.1, p.1-7, 2016.

LANDSBERG, G. Therapeutic agents for the treatment of cognitive dysfunction syndrome in senior dogs. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.29, n.3, p.471-479, 2005.

LANDSBERG, G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.42, n.6, p 407-413, 2006.

LANDSBERG, G.M.; DENENBERG, S.; ARAUJO, J.A. Cognitive dysfunction in cats: a syndrome we used to dismiss as 'old age'. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, n.11, p.837-848, 2010.

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

LANDSBERG, G.M.; MALAMED, R. Clinical picture of canine and feline cognitive impairment. In: LANDSBERG, G.M.; MALAMED, R. **Canine and Feline Dementia**. Springer, 1. ed., Editora Springer, Cham, 2017. p.1-12.

LANDSBERG, G.M.; MADARI, A.; ŽILKA, N. **Canine and Feline Dementia**. 1. ed., Landsberg, G., Mad'ari, A., Žilka, N., Eds, 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-53219-6>

LEVINE, M.S.; ADINOLFI, A.M.; FISHER, R.S.; HULL, C.D.; BUCHWALD, N.A.; MCALLISTER, J.P. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. **Neurobiology of Aging**, v.7, n.4, p.277-286, 1986.

LEVINE, M.S.; LLOYD, R.L.; FISHER, R.S.; HULL, C.D.; BUCHWALD, N.A. Sensory, motor and cognitive alterations in aged cats. **Neurobiology of aging**, v.8, n.3, p.253-263, 1987.

MESSONIER, S.P. Cognitive disorder (senility). The natural health bible for dogs and cats, **Roseville: Prima Publishing**, v.10, n.1, p.56–57, 2001.

MIELE, A.; SORDO, L.; GUNN-MOORE, D.A. Feline aging: promoting physiologic and emotional well-being. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.50, n.4, p.719-748, 2020.

NEILSON, J.C.; HART, B.L.; CLIFF, K.D.; RUEHL, W.W. Prevalence of behavioral changes associated with age- related cognitive impairment in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.218, n.11, p.1787-1791, 2001.

PACKER, R.M.A. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. **Plos One**, v.13, n.2, p.e0192182, 2018.

PRPAR MIHEVC, S.; MAJDIČ, G. Canine cognitive dysfunction and Alzheimer's disease—two facets of the same disease? **Frontiers in Neuroscience**, p.604, 2019. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>

QUIMBY, J.; GOWLAND, S.; CARNEY, H. C.; DEPORTER, T.; PLUMMER, P.; WESTROPP, J. 2021 AAHA/AAFP feline life stage guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.57, n.2, p.51-72, 2021.

RUEHL, W.W.; BRUYETTE, W.W.; DEPAOLI, D.S.; COTMAN, C.W.; HEAD, E.; MILGRAM, N.W.; CUMMINGS, B.J. 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 l-deprenyl therapy. **Program Brain Research**, v.106, n.22, p.217–25, 1995.

SÉE, V.; LOEFFLER, J.P. Oxidative stress induces neuronal death by recruiting a protease and phosphatase-gated mechanism. **Journal of Biological Chemistry**, v.276, n.37, p.35049-35059, 2001.

SORDO, L. **Neuropathology, diagnosis, and potential treatment of feline cognitive dysfunction syndrome and its similarities to Alzheimer's disease**. 2021. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.684607>.

SORDO, L.; GUNN-MOORE, D.A. Cognitive dysfunction in cats: Update on neuropathological and behavioural changes plus clinical management. **Veterinary Record**, v.188, n.1, p.1-46, 2021.

SORDO, L.; MARTINI, A.C.; HOUSTON, E.F.; HEAD, E.; GUNN-MOORE, D. Neuropathology of aging in cats and its similarities to human Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging**, v.2, n.106, p.18, 2021.

TAYEBATI, S.K. Animal models of cognitive dysfunction. **Mechanisms of Ageing and Development**, v.127, n.2, p.100-108, 2006.

TAYLOR, C. **Pet health care costs rise as cats and dogs live longer than ever**. Time. 2016 Sep 13. Disponível em: <http://time.com/money/4490014/pet-health-costs-rise>. Acesso em: 01 abr. 2024.

VITE, C.H.; HEAD, E. Aging in the canine and feline brain. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v.44, n.6, p 1113-1129, 2014.

ZHANG, J.H.; SAMPOGNA, S.; MORALES, F.R.; CHASE, M.H. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: a combined light and electron microscopic study. **Brain Research**, v.1052, n.1, p.47-55, 2005.

ZHANG, C.; HUA, T.; ZHU, Z.; LUO, X. Age-related changes of structures in cerebellar cortex of cat. **Journal of Biosciences**, v.31, n.1, p.55-60, 2006.