

TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

Elias Engelhardt¹, Sonia M.T. Brucki², José Luiz S. Cavalcanti³, Orestes V. Forlenza⁴, Jerson Laks⁵, Francisco A.C. Vale⁶ e membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia

RESUMO - As presentes recomendações e sugestões para o "Tratamento da Doença de Alzheimer" foram elaboradas por grupo de trabalho constituído por participantes da IV Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, patrocinada pelo Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Compreendem tópicos sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico do comprometimento cognitivo e declínio funcional, assim como dos sintomas de comportamento e psicológicos dessa doença demenciante. São utilizados diversos níveis de evidências e de recomendações e sugestões para os diversos fármacos propostos, assim como para o tratamento não farmacológico, baseado em ampla revisão bibliográfica, nacional e internacional.

PALAVRAS-CHAVE: Alzheimer, demência, tratamento.

Treatment of Alzheimer's Disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology

ABSTRACT - The present recommendations and suggestions on "Treatment of Alzheimer's Disease" were elaborated by a work group constituted by participants of the IV Meeting of Researchers on Alzheimer's Disease and Related Disorders, sponsored by the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. They comprise topics on pharmacological and non-pharmacological treatment of cognitive impairment and functional decline, as well as of behavioral and psychological symptoms of this dementing disease. Several levels of evidence and of recommendations and suggestions are used for the various proposed drugs, as well as for non-pharmacological treatment, underpinned by a wide national and international bibliographical review.

KEY WORDS: Alzheimer, dementia, treatment.

O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia solicitou em 2003, a um grupo de pesquisadores, a redação preliminar de temas relacionados ao tratamento da doença de Alzheimer (DA) no Brasil, visando a elaboração de um Consenso. Os relatórios foram apresentados na IV Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (IVRPDA/2003), realizada

no Rio de Janeiro, em novembro de 2003, tendo sido então designados os pesquisadores e especificadas as regras gerais para essa tarefa.

O objetivo do presente trabalho foi o de estabelecer condutas padronizadas, normas, recomendações ou sugestões para o tratamento da DA. A pesquisa da literatura incluiu consulta ao PubMed e LILACS. A DA compreende comprometimento cognitivo, declínio funcional, sintomas de compor-

¹Coordenador do Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro RJ, Brasil INDC/UFRJ; ²Neurologista - Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo SP, Brasil (UNIFESP); ³Professor Adjunto da UFRJ, Coordenador dos Ambulatórios de Demência - INDC/UFRJ; ⁴Psiquiatra-Instituto de Psiquiatria-FMUSP; ⁵Coordenador do Centro de Doença de Alzheimer (CDA/IPUB) - Instituto de Psiquiatria/UFRJ, Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UERJ, Rio de Janeiro RJ Brasil; ⁶Coordenador do Grupo de Neurologia do Comportamento/CHMS-RP

Recebido 18 Fevereiro 2005, recebido na forma final 3 Junho 2005. Aceito 12 Julho 2005.

Dr. Elias Engelhardt - Avenida N.S. de Copacabana 749/708 - 22050-000 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: eliasz@centroin.com.br

Tabela 1. Classificação da evidência¹.

Classe	Descrição - evidência fornecida por
I	um ou mais ensaios clínicos bem desenhados, randomizados, controlados com placebo, inclusive revisões (meta-análises) de tais ensaios
II	estudos de observação bem desenhados com controles (p.ex., estudos do tipo de casos-controle e de coortes)
III	opiniões de especialistas, série de casos, relato de casos e estudos com controles históricos

Tabela 2. Níveis de recomendações¹.

Recomendação	Descrição
padrão	reflete alto grau de certeza clínica (geralmente requer evidência de Classe I que se dirige diretamente à questão clínica, ou evidência de Classe II clara, quando as circunstâncias impedem ensaios clínicos randomizados)
norma	recomendação que reflete moderada certeza clínica (geralmente requer evidência de Classe II ou um forte consenso de evidência de Classe III)
opção prática	estratégia para a qual a utilidade clínica é incerta (evidência ou opinião inconclusiva ou conflitante)

tamento e psicológicos (SCPD) e manifestações neurológicas.

As estratégias terapêuticas abordadas na presente proposta são voltadas para o comprometimento cognitivo e funcional, assim como para os SCPD. Essas estratégias podem ser divididas em farmacológicas e não farmacológicas, devendo-se atentar para a situação específica da intervenção proposta quanto a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

As diversas intervenções farmacológicas e não farmacológicas serão categorizadas de acordo com as Tabelas 1 e 2.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

A estratégia colinérgica

Os inibidores das colinesterase

As estratégias colinérgicas têm sido há muito reconhecidas para o tratamento da DA, porém somente com a introdução dos inibidores das colines-

terases (IChEs) é que foi demonstrada eficácia comprovada, desde os estudos iniciais. Os efeitos do tratamento foram demonstrados para os diversos IChEs, indicando de modo consistente que esses fármacos são melhores que placebo de forma significativa. Entretanto, a doença apresenta progressão apesar do tratamento. Os diversos instrumentos utilizados para verificar o desempenho dos pacientes diante da medicação mostram benefício em relação à cognição, função e comportamento, verificado pelos médicos e pelos cuidadores, indicando que mesmo melhoras mensuráveis reduzidas podem apresentar significado clínico. Os IChEs, através do aumento da oferta de acetilcolina (ACh), parecem também interferir nos processos básicos, com possível modificação do curso da doença¹.

O mercado brasileiro dispõe atualmente, licenciados pela ANVISA, quatro medicamentos com essas características: tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina.

A *tacrina* foi o primeiro IChE aprovado para tratamento da DA². Apesar de sua eficácia, apenas percentual baixo dos pacientes foi capaz de tolerar doses elevadas mais eficazes, devido sobretudo a hepatotoxicidade^{2,3}. É um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BChE), de meia vida curta (2-4 hs). A dose inicial é 10 mg 4 vezes/dia, escalonado até 40 mg 4 vezes/dia, conforme a tolerância. Os novos IChEs tornaram sua prescrição atualmente muito restrita. Os IChEs de segunda geração, donepezil, rivastigmina e galantamina, são atualmente os mais utilizados no tratamento da DA, estágio leve a moderado. Os trabalhos iniciais controlados demonstraram uma diferença fármaco-placebo significativa conforme avaliado através de instrumentos padrão cognitivos e funcionais, com maior eficácia com as doses mais elevadas, embora com ônus de efeitos adversos mais frequentes.

O *donepezil* é um inibidor reversível e seletivo da AChE, com meia-vida de aproximadamente 70 horas. O tratamento é iniciado com 5 mg/dia, aumentando-se a dose para 10 mg/dia na dependência de tolerabilidade^{4,6}. Utiliza o sistema citocromo P450, de modo que seu uso simultâneo com outras fármacos que partilham do mesmo sistema enzimático deve ser feito com cautela.

A *rivastigmina* é um inibidor pseudo-irreversível da AChE e da BChE. A inibição simultânea da BChE, aumentada nos pacientes em fases mais avançadas da doença, é um fator que pode eventualmente prolongar o benefício do tratamento⁷. A meia vida é

Tabela 3. Os fármacos inibidores das colinesterases: doses iniciais e de manutenção.

Fármaco	Dose inicial	Dose de manutenção
donepezil	5 mg - 1 vez ao dia	5 a 10 mg - 1 vez ao dia
rivastigmina	1,5 mg - 2 vezes ao dia	3 a 6 mg - 2 vezes ao dia
galantamina	4 mg - 2 vezes ao dia	8 a 12 mg - 2 vezes ao dia

1-2 horas, porém apresenta uma atividade prolongada (8-10 hs). O tratamento deve ser iniciado com 1,5 mg 2 vezes/dia, com escalonamento da dose até 6 mg 2 vezes ao dia⁸⁻¹¹. A eliminação é principalmente renal e não envolve o sistema citocromo P450, não ocorrendo praticamente interações medicamentosas.

A *galantamina* é um inibidor reversível da AChE e apresenta adicionalmente ação de modulação alostérica de receptores nicotínicos ('ligante potenciador alostérico'). Embora não esteja estabelecida com clareza a significação clínica dessa modulação, existe relação entre cognição e receptores nicotínicos. Tem meia vida de aproximadamente 7 horas, podendo ser administrada em duas doses diárias. A dose inicial é 4 mg 2 vezes/dia, escalonada para até 12 mg 2 vezes/dia¹²⁻¹⁴. Utiliza o sistema do citocromo P450 hepático na sua metabolização, o que suscita cuidados em relação à interação com alguns fármacos.

A Tabela 3 mostra de modo sintético as doses iniciais e de manutenção dos 3 fármacos.

Conclusão – Os diversos estudos realizados com os IChEs de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina) mostraram melhora ou estabilização do desempenho, por um determinado período, significativa embora discreta, quando comparada ao placebo. O perfil de efeitos colaterais é em grande parte semelhante e apresentam em geral boa tolerabilidade¹⁵⁻¹⁶.

Os precursores da ACh e os agonistas colinérgicos

Os estudos com os precursores da ACh (lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidilserina) não mostraram eficácia comprovada no tratamento da DA. Os agonistas muscarínicos e nicotínicos, além disso, foram acompanhados por importantes efeitos colaterais¹⁷.

A estratégia glutamatérgica

A neurotoxicidade do glutamato foi demonstrada desde os anos 60 e nessa mesma época estudos

identificaram a memantina como bloqueador de receptores NMDA.

A *memantina* é um antagonista não competitivo de moderada afinidade dos receptores NMDA, o f e recendo neuro p roteção em relação a excitotoxicidade do glutamato¹⁸, além de permitir a neurotransmissão e os mecanismos de neuroplasticidade dos neurônios funcionais. O uso de memantina mostrou eficácia pacientes com DA moderada a grave¹⁹. A dose inicial é 5 mg/dia, escalonada para 10mg 2 vezes ao dia. Sua eliminação é renal e não interfere com o sistema do citocromo P450, havendo pouca interação com outros medicamentos. Parece não interferir com o metabolismo dos IChEs²⁰. Os efeitos adversos nos ensaios clínicos foram de pequena monta, com boa tolerabilidade.

O estudo em pacientes com DA moderada a grave, em uso de donepezil, mostrou benefício adicional com o acréscimo de memantina, em relação à cognição, AVD, desfecho global e comportamento²¹. Estudos com outros IChEs encontram-se em andamento. Deve-se lembrar que o uso de IChEs em fases mais adiantadas da DA não está regulamentada.

Outros agentes propostos para melhora da cognição e para neuroproteção

Ginkgo biloba – O extrato de *Ginkgo biloba* (EGb 761) contém princípios ativos que promovem o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de redução de radicais livres no tecido nervoso²². Parece prevenir a neurotoxicidade do amiloide- β , a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra lesão oxidativa (modelos laboratoriais)²³⁻²⁶. Os efeitos do EGb sobre a cognição normal, em adultos jovens e idosos, foram de melhora objetiva na velocidade de processamento cognitivo, além de impressão subjetiva de melhora da memória²⁷⁻³⁰. Os estudos clínicos na DA mostraram achados inconsistentes^{22, 31-32}. Estudo de meta-análise²² mostrou que existem benefícios em parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor, com superioridade em relação ao placebo. Encontram-se em

andamento estudos multicêntricos internacionais para avaliar o efeito do EGb761 na prevenção de demência do tipo DA.

Vitamina E (alfa-tocoferol) – Considerando as evidências de que o estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese da DA, a utilização de medidas antioxidantes parece ter um lugar no tratamento³³. Apenas um estudo com metodologia aceitável mostrou algum benefício com uso de dose elevada (2000 UI/dia) de vitamina E³⁴. Um extenso estudo de coorte prospectivo populacional demonstrou redução do risco de DA pela ingestão alimentar de vitamina E³⁵. Entretanto, revisão sistemática recente concluiu que os dados para sua utilização na DA são insuficientes³⁶. Além disso, amplo estudo de meta-análise mostrou que grupos diversos (adultos, idosos, saudáveis, portadores de doenças diversas), sob tratamento de doses variadas de vitamina E, apresentaram riscos maiores de mortalidade decorrente de todas as causas, relacionados a doses mais elevadas em comparação a doses mais baixas dessa vitamina, tendo como referência grupos-controle. Conclui que doses superiores a 400 UI/dia devem ser evitadas até que novas evidências de eficácia sejam documentadas, baseadas em ensaios clínicos adequadamente conduzidos³⁷.

Selegilina (L-deprenil) – Apenas um estudo com metodologia aceitável mostrou algum benefício³⁴, embora com uma relação risco-benefício pouco favorável. Por outro lado, extensa revisão de meta-análise não evidenciou benefício apreciável³⁸.

Anti-inflamatórios não-esteróides (AINE) – Considerando a reação inflamatória em relação das placas amilóides, haveria um papel para os anti-inflamatórios. Além disso, estudos epidemiológicos sugeriram que anti-inflamatórios poderiam exercer neuroproteção na DA. Extenso estudo de coorte prospectivo populacional concluiu que o uso prolongado de AINE pode proteger contra DA³⁹. Mais recentemente, ensaio clínico controlado mostrou que rofecoxib ou naproxeno não lentificam o declínio cognitivo em pacientes com DA leve a moderada⁴⁰. O mesmo ocorreu em relação ao ibuprofeno⁴¹ e à indometacina⁴¹. O seu perfil de efeitos colaterais, sobretudo hemorragia digestiva, restringe sua prescrição.

Estatinas – Diversos estudos básicos mostram a influência dos níveis de colesterol na via metabólica do amiloide. Entretanto clinicamente não há

ainda resultados consistentes em relação ao uso de estatinas na DA⁴²⁻⁴⁴.

Estrogênio – Os efeitos fisiológicos do estrogênio e dados epidemiológicos sugerem seu uso como potencialmente favorável. Entretanto, até o presente não há evidências clínicas suficientes nesse sentido. Além disso, considerando os efeitos adversos recentemente demonstrados, a sua prescrição específica para a DA não se justifica no presente⁴⁵⁻⁵⁰.

Conclusão – Os fármacos considerados (EGb, vitamina E, selegilina, AINE, estatinas, estrogênio), levando em conta numerosos estudos básicos e epidemiológicos, têm base teórica favorável para tratamento da DA. Entretanto, os resultados clínicos mostraram-se inconstantes (EGb), pouco fundamentados (vitamina E, selegilina, estatinas) ou com possibilidades de riscos e efeitos adversos problemáticos (vitamina E, AINE, estrogênio), o que dificulta a sugestão de sua utilização na DA com as evidências disponíveis.

Recomendações/sugestões

Os IChEs devem ser considerados como tratamento de pacientes com DA leve a moderada (padrão).

O uso de memantina mostrou evidência de benefícios em pacientes com DA moderada a grave (padrão). A memantina pode ser associada a um dos IChEs (estudo realizado com donepezil) em pacientes com DA moderada a grave (opção prática).

Os estudos clínicos com EGb mostraram resultados inconstantes no tratamento da DA. Estudo de meta-análise mostrou algum benefício em relação a placebo (opção prática).

Uma revisão sistemática recente concluiu que os dados para o uso de vitamina E na DA são insuficientes, apesar de estudo anterior fracamente favorável. Além disso, foram apresentadas evidências de riscos importantes no uso de doses elevadas.

O uso de selegilina conta com um estudo fracamente favorável, porém extensa revisão com meta-análise não evidenciou tal benefício.

Os precursores da ACh e os agonistas colinérgicos, nos ensaios conduzidos, não mostraram eficácia no tratamento da DA.

Anti-inflamatórios não mostraram benefício e apresentam potencial grande de efeitos colaterais, não sendo recomendados com as presentes evidências.

As estatinas não mostraram evidências clínicas

suficientes até o presente para sugerir sua prescrição na DA.

O estrogênio não conta até o presente com evidências clínicas suficientes para a sua indicação e pesa o seu perfil de efeitos colaterais.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DOS SINTOMAS DE COMPORTAMENTO E PSICOLÓGICOS

A avaliação cuidadosa e a correção de qualquer desencadeante físico, psicossocial ou ambiental ou de fatores de perpetuação na gênese dos sintomas de comportamento e psicológicos (SCPD) deve anteceder o uso de medicamentos para o controle dos sintomas. O tratamento medicamentoso com antipsicóticos e antidepressivos deve ser reavaliado periodicamente⁵¹.

Foram estudados os seguintes grupos: antipsicóticos (neurolépticos - típicos e atípicos), antidepressivos, ansiolíticos, sedativos, estabilizadores de humor e IChEs.

Os neurolépticos – Os sintomas que parecem responder melhor à medicação neuroléptica são agitação (agressão física, comportamentos violentos, hostilidade) e psicose (alucinações, delírios). Recentemente tenta-se estudar a resposta diferenciada da psicose na DA (delírios e alucinações)⁵². Os estudos da eficácia dos *neurolépticos típicos* em pacientes com demência contou com ensaios controlados, porém com número reduzido de pacientes e de curta duração. Uma meta-análise mostrou melhora dos SCPD de modo global, porém apenas em 28% a mais de pacientes em comparação com placebo⁵³. Em relação aos *neurolépticos atípicos*, mais novos, existem relatos de casos, estudos abertos e estudos controlados que sugere m eficácia nos SCPD, com melhor perfil de efeitos colaterais (risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol). Entretanto, a maior parte desses fármacos não conta com estudos específicos na DA⁵³⁻⁶⁰.

As sugestões clínicas para dosagem de neurolépticos são: *haloperidol* (0,5-2 mg/dia), *tioridazina* (10-100 mg/dia), *risperidona* (0,5-2 mg/dia), *clozapina* (6,25-100 mg/dia), *olanzapina* (5-10 mg/dia), *quetiapina* (25-150 mg/dia), *aripiprazol* (15-30 mg/dia)⁶¹⁻⁶⁶.

Os estabilizadores de humor – Os do grupo dos anticonvulsivantes podem ser utilizados para comportamentos agitados a partir dos resultados de estudos abertos e controlados. Em geral são bem

tolerados e produzem pouca toxicidade, sendo utilizados de modo crescente no tratamento de alguns dos SCPD. Os anticonvulsivantes mais estudados foram a *carbamazepina* (200-800 mg/dia)^{67,68} e o *ácido valpróico* (250-1.000 mg/dia)⁶⁹⁻⁷¹.

Os antidepressivos – A depressão é freqüente na DA, porém poucos estudos adequados foram realizados de modo específico. Entre as fármacos utilizados estão a *trazodona* (50-300 mg/dia), com excelente efeito sobre o sono dos pacientes, mesmo sem depressão evidente. Os *antidepressivos tricíclicos* contam com um ensaio controlado, que mostrou um benefício significativo⁷². Deve-se dar preferência às aminas secundárias (p.ex., nortriptilina, desipramina, lofepramina) ao invés das terciárias (p.ex., amitriptilina, dotiepina), devido à melhor tolerabilidade. Os *inibidores seletivos da recaptura da serotonina* (ISRS) foram alvo de poucos estudos na DA. O citalopram (10-30 mg/dia) foi utilizado em dois ensaios controlados, com melhora significativa da depressão e agitação⁷³⁻⁷⁷. Amostra de pacientes com DA e depressão maior, avaliada em ensaio clínico controlado com dose média de 95 mg/dia de sertralina, apresentou melhora em relação ao grupo placebo⁷⁸. A fluoxetina foi avaliada em estudos, sendo um controlado (dose de até 40 mg/dia ou placebo), com melhora numérica do grupo tratado, porém não significativa do ponto de vista estatístico⁷⁸⁻⁸⁰.

Os inibidores das colinesterases – Esse grupo de fármacos (donepezil, rivastigmina e galantamina) mostrou eficácia na prevenção do aparecimento ou no controle de SCPD. Os sintomas que geralmente melhor respondem são apatia, irritabilidade, comportamento motor aberrante e a psicose, sendo pouco eficazes em relação à depressão⁸¹⁻⁸³. Deve-se lembrar que o uso de IChEs não está regulamentada especificamente para essa indicação.

Conclusão – As evidências dão suporte ao uso de neurolépticos, tanto típicos como os atípicos no tratamento de agitação e manifestações psicóticas na DA, parecendo que os atípicos são melhor tolerados. Cabe ressaltar, no entanto, que nenhuma destas medicações tem sua indicação aprovada em bula. Os estabilizadores de humor do grupo dos anticonvulsivantes ainda não têm estudos adequados para fundamentar a indicação. Os ISRS são os mais indicados para o tratamento da depressão. Os inibidores das colinesterases mostraram-se promissores no controle de determinados sintomas comportamentais.

Recomendações/sugestões

Os neurolépticos podem ser utilizados para tratar agitação ou sintomas psicóticos, quando tentativas não farmacológicas não tenham dado resultado adequado (norma). O uso de neurolépticos atípicos pode ser melhor tolerado em comparação aos neurolépticos típicos (norma).

Os antidepressivos (alguns tricíclicos e IRSS) devem ser considerados para o tratamento de depressão, atentando para o perfil de cada um (norma).

Alguns estabilizadores de humor do grupo dos anticonvulsivantes já contam com estudos que mostram que podem ser utilizados para comportamentos agitados na demência (opção prática).

Os IChEs mostraram eficácia na prevenção do aparecimento ou no controle de alguns SCPD (apatia, irritabilidade, comportamento motor aberrante e a psicose) (opção prática).

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO

As intervenções de reabilitação cognitiva na DA deparam-se com dificuldades, como heterogeneidade de pacientes quanto às alterações cognitivas, comportamentais e familiares, progressão da doença, colaboração dos cuidadores. Diferentes abordagens têm sido experimentadas, principalmente *treinamento cognitivo de habilidades específicas e técnicas gerais*.

A reabilitação da memória conta com duas diferentes técnicas: *a orientação para realidade*, que tem mostrado eficácia na orientação e memória pessoal, embora com pouca melhora nas habilidades funcionais, cotidianas⁸⁴⁻⁸⁷ e *a terapia de reminiscências*, que parece ter resultados menores na cognição, com escassos trabalhos bem estruturados e evidências insuficientes sobre sua eficácia⁸⁸. Técnicas de *facilitação da memória explícita* em pacientes com DA leve podem ser bem sucedidas através de estímulos multimodais, com carga emocional, com auxílio na criação de códigos semânticos autogerados pelo paciente ou por ativação de tarefas ou eventos previamente aprendidos⁸⁸. Aprendizado com a utilização da *memória implícita preservada* parece ser útil em pacientes com quadros leves a moderados, por meio de técnicas de *pré-ativação* ('priming') e de *memória de procedimento*. Podem ser realizados por meio da técnica de *ensaio progressivo* ('expanding rehearsal technique') com resultados positivos, porém sem generalização; método das *pistas evanescentes* ('method of vanishing cues')^{88,89}; *a aprendizagem sem erro* ('errorless learning')

'errorless learning') em que casos isolados ou em número reduzido são relatados na DA⁹⁰. Estudo randomizado comparando dois programas de treinamento com memória de procedimento e treinamento de funções cognitivas preservadas mostrou melhora nas atividades de vida diária no grupo com treinamento das atividades diárias⁹¹⁻⁹³.

Os auxílios mnemônicos externos (calendários, diários, cadernos de memória) são estratégias da reabilitação que necessitam de estudos bem controlados em DA, havendo evidências que parecem apontar na melhora do funcionamento dos pacientes^{90,94}.

Dois trabalhos publicados recentemente no Brasil demonstraram efeitos positivos da reabilitação, tendendo à relativa estabilização da progressão da DA, em pacientes em uso de anticolínerárgicos^{95,96}.

Conclusão – A reabilitação cognitiva parece estabilizar o quadro por períodos variáveis em indivíduos com DA de gravidade leve a moderada. A aprendizagem sem erro e uso de técnicas que utilizem a memória de procedimento parecem ser mais adequadas. O treinamento cognitivo de habilidades específicas não se generaliza para a vida diária, devendo-se utilizar tarefas que possam ser adaptadas pelos cuidadores no dia a dia do paciente.

A sua associação à medicação que visa melhorar a cognição (IChEs) poderia levar a melhores resultados.

Recomendações/sugestões

As técnicas de reabilitação cognitiva podem ser indicadas, considerando que existem evidências de sua eficácia em pacientes com DA de gravidade leve a moderada (norma).

O treinamento cognitivo de habilidades específicas (memória, linguagem) pode ser útil (norma).

Algumas técnicas visando melhoras nas atividades de vida diária podem ser indicadas (norma).

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DOS SINTOMAS DE COMPORTAMENTO E PSICOLÓGICOS

A utilização de intervenções para o controle não farmacológico de SCPC pode se mostrar útil em diversas situações, existindo algumas evidências quanto à sua eficácia. As intervenções, em sua maioria, mostram-se pouco eficazes, porém nas que demonstram benefício, a inclusão de suporte social ou combinação de suporte social e cognitivo

parecem ser relativamente efetivas. A maior dificuldade na análise desses trabalhos é o pequeno número de pacientes e a falta de descrições metodológicas detalhadas das intervenções⁹⁷.

Além disso, os cuidadores desses pacientes sofrem sobrecarga decorrente da administração de cuidados que gera nos mesmos graus variáveis de distúrbios de saúde física e mental, além de repercussão desfavorável em relação ao paciente. Essa questão pode ser atenuada através de suporte aos familiares e cuidadores.

Segundo revisão sistemática de todos os estudos randomizados não foram encontradas evidências de diferenças entre as intervenções propostas (serviços individualizados de planejamento, suporte via internet ou telefone, educação e treinamento do cuidador) e o suporte convencional aos familiares e cuidadores. As conclusões são de que devido ao número pequeno de pacientes e pouca duração das intervenções não há evidências de se indicar ou não estas estratégias^{98,99}. Mais recentemente, ensaios randomizados demonstraram que há mais resposta quanto ao comportamento do paciente com o treinamento adequado dos cuidadores. Comparando-se treinamento dos cuidadores a somente informações em material escrito, apenas no primeiro grupo ocorreram melhoras quanto ao comportamento, caracterizado tanto por agressividade verbal quanto não verbal¹⁰⁰. Observou-se redução significativa nas reações dos cuidadores aos distúrbios comportamentais dos pacientes, com redução também na frequência com que estes distúrbios eram apresentados¹⁰¹⁻¹⁰⁷. Houve melhora da depressão nos pacientes, que se manteve após 6 meses nos dois grupos de terapia do comportamento, em comparação a dois grupos sem intervenção¹⁰⁸. Mesmo em períodos maiores (até um ano) existe efeito da intervenção educacional e do aconselhamento sobre os cuidadores, diminuindo sua depressão, a agitação do paciente e maior tempo de permanência em casa antes da institucionalização¹⁰⁹⁻¹¹¹. Ainda em pacientes de gravidade moderada a acentuada, o treinamento de cuidadores quanto à sensibilização para sinais de comunicação não verbal parece exercer resultados positivos quanto a afetos positivos, mesmo sem significativas diferenças na sintomatologia do paciente, porém com redução de queixas pelos cuidadores¹⁰⁵.

Conclusão – A utilização de intervenções para o controle não farmacológico pode se mostrar útil em diversas situações, existindo algumas evidências quanto à sua eficácia.

Programas educacionais e treinamento do cuidador melhoram os níveis de estresse de ambos, distúrbios de comportamento do paciente e reação do cuidador aos mesmos. Educação e suporte retardam a institucionalização, principalmente com programas com intervenções educacionais, sociais, suporte psicológico, auxílio aos serviços de saúde, e encaminhamentos.

Essas intervenções de modo isolado mostram eficácia em muitos casos, evitando o uso de fármacos, e quando em associação com medicação psicotrópica, a eficácia pode ser aumentada, além de permitir a redução da medicação ou mesmo a sua interrupção.

Recomendações/sugestões

Programas educacionais e treinamento para cuidadores podem melhorar o estresse para os pacientes e cuidadores (opção prática).

Redução de problemas de comportamento pode ser obtida com diversas intervenções, como música, passeios, exercícios brandos (opção prática).

Outras intervenções podem ser eventualmente úteis, como presença simulada (familiares em fita de áudio ou de vídeo) (opção prática).

Agradecimentos - (a) aos membros do DC-NCE da ABN - Ricardo Nitri; João CB Machado; Leonardo Caixeta e especialmente a Paulo Caramelli, pela participação nas diversas fases do presente trabalho; (b) à Bibliotecária Luzinete Alvarenga pela organização bibliográfica.

REFERÊNCIAS

- Summers WK, Majowski LV, Marsh GM, et al. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986;315:1241-1245.
- Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, et al. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *JAMA* 1998;280:1777-1782.
- Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Donepezil Study Group. Dementia* 1996;7:293-303.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al. A 1-year, randomized, placebo controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-495.
- Birks JS, Melzer D, Beppu H, et al. Donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease. In: *Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update software, 2001.
- C o rey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (Rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer disease for the ENA 713 B352 Study Group. *Int J Geriatric Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
- Giacobini E, Spiegel R, Enz A, et al. Inhibition of acetyl- and butyrylcholinesterase in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease by rivastigmine: correlation with cognitive benefit. *J Neural Transm* 2002;109:1053-1065.
- Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: *Cochrane Library, Issue 2*. Oxford: Update software, 2001.
- Arendt T, Bruckner MK, Lange M, et al. Changes in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in Alzheimer's disease resemble embryonic developmental study of molecular forms. *Neurochem Int* 1992;21:381-396.

10. Maelicke A, Albuquerque EX. Allosteric modulation of nicotinic acetylcholine receptors as a treatment strategy for Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 2000;393:165-170.
11. Engelhardt E, Bertolucci P, Brito-Marques P, et al. Eficácia da rivastigmina no desempenho cognitivo de pacientes com doença de Alzheimer provável leve a moderada: resultados do braço brasileiro de um estudo aberto multicêntrico (ENA-INT-01-BR). *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(Suppl):S54-S55.
12. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998;138:217-230.
13. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:3-47.
14. Caramelli P, Chaves MLF, Engelhardt E, et al. Effects of galantamine on attention and memory in Alzheimer's disease measured by computerized neuropsychological tests: results of the Brazilian Multi-Center galantamine study (GAL-BRA-01). *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:379-384.
15. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169:557-564.
16. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:677-685.
17. Newhouse PA. Alzheimer's disease and the Cholinergic system: an introduction to clinical pharmacological research. In: Heston LL Progress in Alzheimer's Disease and Similar Conditions. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997:213-231.
18. Wenk GL, Quack G, Moebius HJ, et al. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000;66:1079-1083.
19. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. A randomized, placebo-controlled study of memantine, an uncompetitive NMDA antagonist, in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-1341.
20. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003;20:465-476.
21. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
22. Luo Y, Smith JV, Paramasivam V, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGB761. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:12197-12202.
23. Zhou LJ, Zhu XZ. Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:982-988.
24. Sastre J, Pallardo FV, Vina J. Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 2000;49:427-435.
25. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet* 1992;340:1136-1139.
26. Luo Y. Ginkgo biloba neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2001;3:401-407.
27. Mix JA, Crews WD Jr. An examination of the efficacy of Ginkgo biloba extract EGB761 on the neuropsychologic functioning of cognitively intact older adults. *J Altern Complement Med* 2000;6:219-229.
28. Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGB 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:267-277.
29. Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 1999;13:408-415.
30. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology* 2000;51:416-423.
31. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997;278:1327-1332.
32. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGB 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45:19-26.
33. Berman K e Brodaty H. Tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *CNS Drugs* 2004;18:807-825.
34. Sano M, Ernesto C, Thomas RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
35. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59:1125-1132.
36. Tabet N, Birks J, Grimley EJ, et al. Vitamine E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2005; n° 2.
37. Miller ER3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
38. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000442.
39. Veld BA, Ruitenber A, Hofman A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-1521.
40. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-2826.
41. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004031.
42. Li G, Higdon R, Kukull WA, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63:1624-1628.
43. Reiss AB, Siller KA, Rahman MM, et al. Cholesterol in neurologic disorders of the elderly: stroke and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004;25:977-989.
44. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
45. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54:295-301.
46. Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-105.
47. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283:1007-1015.
48. Mulnard RA, Corrada MM, Kawas CH. Estrogen replacement therapy, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:368-373.
49. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-2662.
50. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
51. Cheong JA. An evidence-based approach to the management of agitation in the geriatric patient. *Focus* 2004;2:197-205.
52. Schneider LS, Katz IR, Park S, et al. Psychosis of Alzheimer disease: validity of the construct and response to risperidone. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:414-425.
53. Lanctôt KL, Best TS, Mittman N, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59:550-561.
54. Sultzer DL. Psychosis and antipsychotic medications in Alzheimer's disease: clinical management and research perspectives. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:78-90.
55. Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, et al. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry* 2003;64:726-730.
56. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: a systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3:4.
57. Fujikawa T, Takahashi T, Kinoshita A, et al. Quetiapine treatment for behavioral and psychological symptoms in patients with senile dementia of Alzheimer type. *Neuropsychobiology* 2004;49:201-204.
58. Laks J, Engelhardt E, Marinho V, et al. Efficacy and safety of risperidone oral solution in agitation associated with dementia in the elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:859-864.
59. Tariot PN, Profenno LA, Ismail MS. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl):S11-S15.
60. Scharre DW e Chang SI. Cognitive and behavioral effects of quetiapine in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:128-130.
61. Brodaty H, Ames D, Snowden J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-143.

62. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-955.
63. De Deyn PP, Jeste DV, Auby P, et al. Aripiprazole in dementia of the Alzheimer's type: Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry. Honolulu, 2003.
64. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-976.
65. Street JS, Gannon KS, Kadam DL, et al. A. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;1(Suppl):S62-S70.
66. Tariot P, Schneider LS, Katz IR, et al. Quetiapine in nursing home residents with Alzheimer's dementia and psychosis. Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry. Orlando; 2002.
67. Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995;56:354-357.
68. Olin JT, Fox LS, Pawluczky S, et al. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:400-405.
69. Tariot PN. Valproate use in neuropsychiatric disorders in the elderly. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(Supl 2):116-128.
70. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Gaile S. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:344-351.
71. Porsteinsson AP, Tariot PN, Jakimovich LJ, et al. Valproate therapy for agitation in dementia: open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:434-440.
72. Reifler BV, Larson E, Teri L, et al. Dementia of the Alzheimer's type and depression. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:855-859.
73. Burke WJ, Folks DG, Roccaforte WH, et al. Serotonin reuptake inhibitors for the treatment of coexisting depression and psychosis in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994;2:352-354.
74. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990;157:894-901.
75. Gottfries CG, Karlsson I, Nyth AL. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6(Suppl):S55-S64.
76. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized demented patients. *Am J Psychiatry* 2002;159:460-465.
77. Sultzer DL. Selective serotonin reuptake inhibitors and trazodone for the treatment of depression, psychosis, and behavioral symptoms in patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2000;12:245-251.
78. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, et al. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:737-746.
79. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233-240.
80. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997;38:246-252.
81. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, et al. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-135.
82. Cummings JL, Anand R, Koumaras B, et al. Behavioral benefits in Alzheimer's disease patients residing in a nursing home following 52 weeks of rivastigmine. Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Chicago, 2000.
83. Cummings JL, Schneider LS, Tariot P, et al. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamina in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-538.
84. Hanley IG, McGuire RJ, Boyd WD. Reality orientation and dementia: a controlled trial of two approaches. *Br J Psychiatry* 1981;138:10-14.
85. Baines S, Saxby P, Ehler K. Reality orientation and reminiscence therapy: a controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry* 1987;151:222-231.
86. Zanetti O, Metitieri T, Bianchetti A, Trabucchi M. Reality orientation therapy for patients with dementia: a longitudinal study. *Neurobiol Aging* 1998;4(Suppl):S102-S103.
87. Spector A, Orrell M, Davies S, et al. Reality orientation for dementia. 2 (Cochrane Review). The Cochrane Library, 2000.
88. De Vreese LP, Néri M, Fioravanti M, et al. Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:794-809.
89. Kesslak JP, Nackoul K, Sandman CA. Memory training for individuals with Alzheimer's disease improves name recall. *Alzheimer Res* 1997;3:4:151-157.
90. Bird M, Kinsella G. Long-term cued recall of tasks in senile dementia. *Psychol Aging* 1996;11:45-56.
91. Farina E, Fioravanti R, Chiavari L, et al. Comparing two programs of cognitive training in Alzheimer's disease: a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2002;105:365-371.
92. Zanetti O, Binetti G, Magni E, et al. Procedural memory stimulation in Alzheimer's disease: impact of a training programme. *Acta Neurol Scand* 1997;95:152-157.
93. Clare L, Wilson BA, Carter G, et al. Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:132-146.
94. Bourgeois MS, Burgio LD, Schulz R, et al. Modifying repetitive verbalization of community-dwelling patients with AD. *Gerontologist* 1997;37:30-39.
95. Abrisqueta-Gomez J, Canali F, Vieira VLD, et al. A longitudinal study of a neuropsychological rehabilitation program in Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:778-783.
96. Ávila R, Bottino CMC, Carvalho IAM, et al. Neuropsychological Rehabilitation of memory deficits and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1721-1729.
97. Bird M, Kinsella G. Long-term cued recall of tasks in senile dementia. *Psychol Aging* 1996;11:45-56.
98. Thompson C, Briggs M. Support for carers of people with Alzheimer's type dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD454.
99. Acton GJ, Kang J. Interventions to reduce the burden of caregiving for an adult with dementia: a meta-analysis. *Res Nurs Health* 2001;24:349-360.
100. Huang HL, Shyu YI, Chen ST, et al. A pilot study on a home based caregiver training program for improving caregiver self-efficacy and decreasing the behavioral problems of elders with dementia in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:337-345.
101. Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W, et al. Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. *Gerontologist* 1999;39:299-309.
102. Gitlin LN, Corcoran M, Winter L, et al. A randomized, controlled trial of a home environmental intervention: effect on efficacy and upset in caregivers and on daily function of persons with dementia. *Gerontologist* 2001;41:4-14.
103. Done DJ, Thomas JA. Training in communication skills for informal carers of people suffering from dementia: a cluster randomized clinical trial comparing a therapist led workshop and a booklet. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:816-821.
104. Hepburn KW, Tornatore J, Center B, et al. Dementia family caregiver training: Affecting beliefs about caregiving and caregiver outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:450-457.
105. Magai C, Cohen CI, Gomberg D. Impact of training dementia caregivers in sensitivity to nonverbal emotion signals. *Int Psychogeriatr* 2002;14:25-38.
106. Gardner LA, Buckwalter KC, Reed D. Impact of a psychoeducational intervention on caregiver response to behavioral problems. *Nurs Res* 2002;51:363-374.
107. Herbert R, Levesque L, Vezina J, et al. Efficacy of a psychoeducative group program for caregivers of demented persons living at home: a randomized controlled trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58(Suppl):S58-67.
108. Teri L. Effects of caregiver training and behavioral strategies on Alzheimer's disease. In Swaab I, Wisniewski W, (ed). *Alzheimer's disease and related disorders*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 1999:809-816.
109. Mohide EA, Pringle DM, Streiner DL, et al. A randomized trial of family caregiver support in the home management of dementia. *J Geriatr Am Soc* 1990;38:446-454.
110. Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1996;276:1725-1731.
111. Wright LK, Litaker M, Laraia MT, et al. Continuum of care for Alzheimer's disease: a nurse education and counseling program. *Issues Ment Health Nurs* 2001;22:231-252.