

# REABILITAÇÃO COGNITIVA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

## Relato de trabalho em equipe multidisciplinar

Cássio M.C. Bottino<sup>1</sup>, Isabel A.M. Carvalho<sup>2</sup>, Ana Maria M.A. Alvarez<sup>3</sup>, Renata Avila<sup>4</sup>, Patrícia R. Zukauskas<sup>4</sup>, Sonia E.Z. Bustamante<sup>5</sup>, Flávia C. Andrade<sup>6</sup>, Sérgio R. Hototian<sup>5</sup>, Fabiana Saffi<sup>7</sup>, Cândida H.P. Camargo<sup>8</sup>

**RESUMO - Objetivo:** Apresentar resultados preliminares do 'tratamento combinado' (inibidor da acetilcolinesterase + treinamento cognitivo), em um grupo de pacientes com doença de Alzheimer (DA) leve, acompanhados por 7 meses. **Método:** Seis pacientes com diagnóstico de DA leve, de acordo com critérios diagnósticos da CID-10 e NINCDS-ADRDA, foram submetidos a ensaio clínico aberto com Rivastigmina, 6-12 mg/dia, por 2 meses, seguido por grupo de reabilitação cognitiva semanal, por 5 meses. Os familiares/cuidadores foram atendidos em grupo semanal de suporte e aconselhamento, por 5 meses. **Resultados:** Ao final do acompanhamento, houve: estabilização ou discreta melhora dos déficits cognitivos e das atividades de vida diária dos pacientes; estabilização ou redução dos níveis de depressão e ansiedade nos pacientes e familiares. **Conclusão:** O 'tratamento combinado' pode auxiliar na estabilização ou resultar em leve melhora dos déficits cognitivos e funcionais de pacientes com DA leve. As intervenções de suporte e aconselhamento podem reduzir o nível de sintomas psiquiátricos de seus familiares.

**PALAVRAS-CHAVE:** demência, doença de Alzheimer, inibidor da acetilcolinesterase, reabilitação cognitiva, atividades de vida diária, cuidadores.

### Cognitive rehabilitation in Alzheimer's disease patients: multidisciplinary team report

**ABSTRACT - Objective:** This study aims to show preliminary results of the 'combined treatment' (acetylcholinesterase inhibitor + cognitive training) on a group of mild Alzheimer's disease (AD) patients, followed-up for 7 months. **Methods:** Six mild AD patients, diagnosed according to ICD-10 and NINCDS-ADRDA criteria, were included on an open trial with Rivastigmine, 6-12 mg/day, for 2 months, followed by a weekly cognitive rehabilitation group, for 5 months. Caregivers were submitted to a weekly group of counseling and support for 5 months. **Results:** Stabilization or mild improvement of patients' cognitive and activities of daily living deficits were found, besides reduction of patients and caregivers' depressive and anxiety levels. **Conclusion:** The 'combined treatment' can help on the stabilization or result on a mild improvement of AD patients' cognitive and functional deficits. Support and counseling interventions can reduce the levels of caregivers' psychiatric symptoms.

**KEY WORDS:** dementia, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitor, cognitive rehabilitation, activities of daily living, caregivers.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença cerebral degenerativa, caracterizada por perda progressiva da memória e de outras funções cognitivas, que prejudicam o paciente em suas atividades de vida

diária e em seu desempenho social e ocupacional. A DA pode ser dividida em três fases – leve, moderada e grave – de acordo com o nível de comprometimento cognitivo e o grau de dependência do indivíduo.

---

Projeto Terceira Idade (PROTER), Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo SP, Brasil: <sup>1</sup>Doutor em Medicina pela USP, Médico Assistente, Coordenador do Projeto Terceira Idade, Instituto de Psiquiatria (IPq) do HC FMUSP; <sup>2</sup>Fonoaudióloga, Colaboradora do Serviço de Psicologia/Neuropsicologia do IPq HC FMUSP; <sup>3</sup>Fonoaudióloga, Colaboradora do Serviço de Psicologia/Neuropsicologia do IPq HC FMUSP, Pós-graduanda da área de Fisiopatologia Experimental da FMUSP; <sup>4</sup>Psicóloga, Colaboradora do Serviço de Psicologia/Neuropsicologia do IPq HC FMUSP, Pós-graduanda da área de Fisiopatologia Experimental da FMUSP; <sup>5</sup>Psiquiatra, Pós-graduando do Departamento de Psiquiatria da FMUSP; <sup>6</sup>Psicóloga, Colaboradora do PROTER, IPq HC FMUSP; <sup>7</sup>Psicóloga, Colaboradora do PROTER, IPq HC FMUSP; <sup>8</sup>Psicóloga, Diretora do Serviço de Psicologia/Neuropsicologia do IPq HC FMUSP. Estudo financiado por FAPESP – Auxílio Pesquisa Nr. 99/02970-8 e Novartis Biociências S.A.

Recebido 23 Maio 2001, recebido na forma final 27 Agosto 2001. Aceito 19 Setembro 2001.

Dr. Cássio Machado de Campos Bottino - Instituto de Psiquiatria HC-FMUSP - Rua Dr. Ovídio Pires de Campos s/n, sala 4035 - 05403-010 São Paulo SP - Brasil. Caixa Postal 8091. E-mail: cbottino@usp.br

Na fase leve da doença, o paciente mostra queda significativa no desempenho de tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de executar as atividades básicas do dia a dia, mantendo-se independente. Na fase moderada, o comprometimento intelectual é maior e o paciente passa a necessitar de assistência para realizar tanto as atividades instrumentais como as atividades básicas do dia a dia. Na fase grave da DA, o paciente geralmente fica acamado, necessitando de assistência integral. Nessa fase, o paciente pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos (p.ex: mioclonias e crises convulsivas), incontinência urinária e fecal<sup>1</sup>.

Ainda não existe tratamento estabelecido que possa curar ou reverter a deterioração causada pela DA. As opções disponíveis visam aliviar os déficits cognitivos e as alterações de comportamento, através do uso de medicamentos, e melhorar a qualidade de vida do paciente e de sua família, com uma abordagem multidisciplinar. Com relação à farmacoterapia, o tratamento da DA recebeu grande impulso nos últimos anos, depois da introdução dos medicamentos anti-colinesterásicos. Apesar dessa abordagem ser considerada apenas 'sintomática' e das limitações de eficácia e tolerabilidade do primeiro medicamento (tacrina) aprovado nos EUA, em 1993, para uso no tratamento da DA, sua utilização tem se mostrado benéfica para uma parcela destes pacientes. A segunda geração de anti-colinesterásicos, utilizada recentemente (donepezil, rivastigmina, epstatigmina, e galantamina), apresenta algumas vantagens em relação à tacrina, tais como, meia-vida mais prolongada, inibição relativamente seletiva da acetilcolinesterase e menos efeitos colaterais<sup>2</sup>.

Entre os fármacos disponíveis no Brasil, a Rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível seletivo da acetilcolinesterase, que não é metabolizado pelo sistema microsomal hepático<sup>3</sup>. Os resultados preliminares de 4 estudos multicêntricos (Fase III), envolvendo cerca de 3000 pacientes em 10 países, tratados por 6 meses, indicaram que as doses de 6 a 12 mg/dia estavam associadas a melhora na cognição e nas atividades da vida diária. De maneira similar aos outros anti-colinesterásicos, cerca de 65% dos pacientes conseguiram completar os ensaios (contra 85% dos pacientes tomando placebo), estando doses mais elevadas associadas a maior eficácia porém a efeitos colaterais colinérgicos<sup>2,3</sup>.

O tratamento multidisciplinar objetiva complementar o tratamento farmacológico na DA. A literatura descreve grande variedade de métodos de intervenção para melhorar ou manter o desempenho cognitivo na DA. Entre as principais técnicas que

envolvem trabalho multidisciplinar destacam-se: treinamento cognitivo, técnica para melhor estruturação do ambiente, orientação nutricional, programas de exercícios físicos, orientação e suporte psicológico aos familiares e cuidadores.

#### *Estratégias de atendimento multidisciplinar*

Nas fases precoces da doença, a principal dificuldade cognitiva refere-se à memória explícita, enquanto a memória de procedimento está geralmente preservada. A prioridade da maioria das intervenções propostas é estabelecer o uso mais eficiente da memória. Essas intervenções incluem repetição e treinamento, estratégias de aprendizagem e estratégias compensatórias<sup>4</sup>. As técnicas de repetição e treinamento partem da concepção de que "exercícios" da memória podem melhorar de forma global o funcionamento mnésico. Esta abordagem tem sido muito estudada, mas seus resultados são pouco satisfatórios. Weingartner e colaboradores<sup>5</sup> observaram que exercícios de repetição não melhoram a memória para palavras, em pacientes com DA. Por outro lado, Beck e colegas<sup>6</sup> verificaram que treino de memória pode ajudar os pacientes na retenção de números, mas não de histórias. De modo geral, a crítica que se faz sobre esta abordagem é que as habilidades treinadas não se generalizam para outras atividades, de forma que o uso desta técnica tem eficiência muito restrita na melhora do desempenho dos pacientes em atividades do dia a dia.

Resultados positivos são relatados quando o treinamento envolve memória implícita e de procedimento, e é realizado visando alguma habilidade específica. Nestes casos, a melhora no desempenho não depende de generalização para outras atividades, como por exemplo, utilizar um computador ou outro equipamento<sup>7</sup>. Aplicando este raciocínio à reabilitação em pacientes com DA, o treino deve envolver tarefas ligadas a déficits individuais específicos, além de ser realizado dentro do próprio contexto em que a habilidade será posteriormente utilizada. As estratégias de aprendizagem ou técnicas mnemônicas referem-se a formas de aprimorar o armazenamento, a codificação e/ou a evocação de informações aprendidas. Algumas destas técnicas são consideradas eficazes para pacientes com DA. Pode-se citar, por exemplo, o pareamento de estímulos visuais e verbais, isto é, facilitar a evocação do nome de pessoas associando-o a características físicas<sup>8</sup>. O envolvimento de múltiplos sistemas sensoriais na aquisição da informação também está associado ao aumento da evocação tardia em adultos mais velhos<sup>9</sup>. Ocorre maior facilidade para recordar quando

o sujeito participa da atividade do que se tal evento fosse apenas assistido ou relatado. Uma possível explicação para esse achado é que atividades realizadas envolvem não só registros verbais e visuais mas também cinestésicos e motores, relacionados à memória de procedimento e implícita, mais preservada em pacientes com DA<sup>10</sup>.

Da mesma maneira que a repetição e o treinamento, as estratégias de aprendizagem devem ser aplicadas a situações particulares, com contexto específico, e vinculadas a alguma necessidade do paciente em seu cotidiano. É difícil que o paciente, com a evolução da doença, consiga empregar sozinho tais técnicas, necessitando da ajuda de um familiar ou profissional. Outra técnica que pode ser eficiente, desde que manipulada por outra pessoa, é a "aprendizagem sem erros", a qual reduz as chances de erros do paciente, propiciando seu sucesso na execução da tarefa. Segundo Baddeley & Wilson<sup>11</sup>, a aprendizagem de um procedimento baseia-se em fortalecer a emissão de uma resposta, dentre uma gama de várias respostas possíveis. Portanto, se a resposta errada é repetida, acaba por fortalecer-se e dificultar a aprendizagem. Além disso, a possibilidade de obter sucesso aumenta a motivação do paciente, o que também se associa a facilitação da aprendizagem e melhor memorização.

As estratégias compensatórias são também muito usadas com pacientes demenciados. Esta metodologia de intervenção assume que os déficits de memória não podem ser diretamente enfrentados, sendo necessário o uso de 'ajudas externas'. Para tanto, utilizam-se agendas, blocos de notas, "papers", despertadores, cartazes, sinalizações, etc., visando contornar os problemas de memória. Entretanto, a eficiência desta abordagem é limitada. Alguns pacientes apresentam déficits em outras áreas da cognição, que os impedem de aprender a usar os recursos. Em geral, estas estratégias trazem maior benefício quando o paciente ainda está em fases precoces da doença, ou quando o cuidador o auxilia no uso dos recursos<sup>12</sup>.

A terapia de orientação da realidade (OR) tem como princípio apresentar dados de realidade ao paciente de forma organizada e contínua, criando estímulos ambientais que facilitem a orientação e levando em conta que a realidade não consiste apenas em orientação temporal<sup>13</sup>. Na OR tenta-se engajar o indivíduo em interações sociais e melhorar a comunicação através de informação contínua, sinalizações no ambiente, linguagem clara ou não verbal e treinamento de habilidades cognitivas, com atividades adequadas às suas dificuldades. Estudos

controlados demonstraram que pacientes submetidos a OR apresentavam melhora significativa na orientação verbal, na atenção e interesse no ambiente e no desempenho em escalas de interação social e funcionamento intelectual, apesar de alguns autores terem sugerido que haveria melhora apenas quanto aos itens de orientação diretamente treinados<sup>14</sup>. Entretanto, resultados de estudo recente indicaram que a estimulação cognitiva utilizada na OR estaria relacionada a melhora na capacidade de aprender coisas novas<sup>15</sup>.

A terapia de reminiscência, que é uma variação da OR, tem como objetivo estimular o resgate de informações por meio de figuras, fotos, músicas, jogos e outros estímulos relacionados à juventude dos pacientes. Essa técnica tem sido muito utilizada para resgatar emoções vividas previamente, gerando maior socialização e entretenimento como parte da terapia<sup>16</sup>.

Outro tipo de intervenção fundamental é a realizada com as famílias, pois a qualidade de vida de pacientes com demência depende, primordialmente, daqueles que são responsáveis por seu cuidado. Dessa forma, a grande maioria das abordagens terapêuticas inclui trabalhos com grupos de familiares e cuidadores. Os grupos geralmente têm dois objetivos principais: ajudar a família a lidar melhor com sua sobrecarga emocional e ocupacional gerada pelo cuidado intensivo e dar subsídios para a família ajudar o paciente com suas dificuldades. Miesen<sup>17</sup> descreveu alguns aspectos fundamentais a serem abordados junto aos familiares: informações sobre a doença e os recursos disponíveis na comunidade, aconselhamento sobre como lidar com situações do dia a dia e a possibilidade de trocar experiências e falar de seus sentimentos com pessoas que vivem situações semelhantes. Esta autora observou resultados positivos nos familiares, como a diminuição do sentimento de incerteza e culpa, melhor aceitação da doença e das mudanças do paciente e diminuição da solidão e da angústia de se achar "o único com aquele problema". Jorm<sup>18</sup> destacou outras vantagens do envolvimento dos cuidadores em programas de reabilitação: a possibilidade de aumentar o tempo de treinamento e manter as atividades do paciente, mesmo depois de interrompido o trabalho com os terapeutas, além da possibilidade de reduzir, com a presença de uma pessoa conhecida, a ansiedade que o paciente pode apresentar em situações de aprendizado.

Em nosso meio, foi realizado estudo preliminar no PROTER, para avaliar os efeitos de um grupo de reabilitação neuropsicológica em pacientes com

demência<sup>19</sup>. Nove indivíduos (7 com DA e 2 com demência vascular) e seus familiares foram atendidos em 2 grupos, semanalmente, por 6 meses. Observou-se estabilidade ou pequeno declínio em algumas das escalas e testes quando reaplicados após 6 meses de acompanhamento. Entretanto, o escore médio do Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)<sup>20</sup> aumentou de 22,38 para 24,75 pontos neste período ("effect size" = 0,46), sugerindo que estes achados, observados em pacientes clinicamente estáveis (o tratamento farmacológico não foi alterado), indicaram um efeito positivo do treinamento cognitivo realizado<sup>19</sup>.

#### *Tratamento 'combinado'*

Newhouse e co-autores<sup>21</sup>, comentando sobre os efeitos de agentes nicotínicos no funcionamento cognitivo de pacientes demenciados, sugeriram que seria necessário associar o tratamento medicamentoso ao treinamento cognitivo e/ou estratégias de reabilitação para potencializar o efeito da tratamento farmacológico. Em estudo recente, foram comparados 24 pacientes com DA, pareados em relação à escolaridade e gravidade da doença; estes pacientes foram divididos em 4 grupos de acordo com o tipo de tratamento: 1) placebo; 2) inibidor da acetilcolinesterase (AChE-I); 3) treinamento cognitivo (TCog); e 4) AchE-I + TCog<sup>22</sup>. Após os grupos 1, 2 e 4 terem completado período de 3 meses de tratamento medicamentoso, os grupos 3 e 4 iniciaram um período de 3 meses de TCog, em sessões individuais de 45 minutos, conduzidas na presença de um cuidador. Os exercícios visavam o treinamento de memória (autobiográfica e implícita), linguagem e funções executivas, associadas a OR. Os resultados mostraram que os pacientes submetidos ao tratamento combinado (AchE-I + TCog) apresentaram efeito terapêutico maior do que os outros 3 grupos com relação ao funcionamento cognitivo, alterações de comportamento e atividades da vida diária<sup>22</sup>. Portanto, esses resultados preliminares comunicados por De Vreese e colegas<sup>22</sup> corroboraram a hipótese de que a realização de treinamento cognitivo pode acelerar e aumentar os possíveis efeitos terapêuticos dos tratamentos farmacológicos utilizados atualmente para a DA, levando a uma melhora não somente da performance cognitiva, mas também do comportamento e da qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento combinado<sup>21</sup>.

Com base na literatura e em nossa experiência multidisciplinar prévia, foi formada uma equipe composta de psiquiatras, psicólogas e fonoaudiólogas para atender os pacientes com DA e seus cuidadores.

Os objetivos deste trabalho são: 1) descrever a metodologia empregada durante as sessões de treinamento cognitivo; 2) apresentar resultados preliminares do 'tratamento combinado' (medicamento anti-colinesterásico + treinamento cognitivo) em um grupo de pacientes com DA leve, acompanhados por 5 meses; 3) avaliar o impacto do atendimento em grupo, nos cuidadores dos pacientes acompanhados durante este período.

## MÉTODO

*Casística* - Foram selecionados, do Ambulatório e da Clínica de Memória do PROTER, seis pacientes (5 mulheres e 1 homem), com diagnóstico de DA leve, segundo os critérios diagnósticos do Código Internacional de Doenças<sup>23</sup> e do "National Institute of Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" dos EUA (NINCDS/ADRDA)<sup>24</sup>. A gravidade do quadro clínico foi avaliada com o "Clinical Dementia Rating" – CDR<sup>25</sup> e o MMSE<sup>20</sup>. As características sócio-demográficas são apresentadas na Tabela 1.

Os critérios de exclusão foram: história ou evidência clínica e/ou radiológica de acidente vascular cerebral (AVC); história ou evidência clínica de doença de Parkinson; outras doenças neurológicas; doenças sistêmicas ou cerebrais graves (infecções, neoplasias, doenças hepáticas, renais ou metabólicas); uso de medicamentos anti-depressivos, que a critério clínico não pudessem ser suspensos na seleção; e participação em estudos clínicos com fármacos investigacionais, durante as 4 semanas anteriores ao início deste estudo. Todos os pacientes estavam sendo

*Tabela 1. Características clínicas e sócio-demográficas do grupo de pacientes pré ensaio clínico.*

Variável	Pacientes (n=6)
Sexo	F=5 (83,3%) M=1(16,7%)
Idade	74,67; d.p.=6,98 (62-80)
Escolaridade	7,50; d.p.=3,98 (4-14)
Estado Civil	Casado=1 (16,7%) Viúvo=5 (83,3%)
MMSE	23,17; d.p.=3,43 (18-27)
CDR	CDR 0,5 = 2 (33,3%) CDR 1,0 = 4 (66,7%)
CGI-Gravidade	Levemente doente=6 (100%)

Nas variáveis categoriais (sexo, estado civil, CDR, CGI): frequência e percentagem; nas variáveis contínuas (idade, escolaridade, MMSE): média, desvio padrão, valor mínimo e máximo

medicados com rivastigmina há pelo menos um mês, tendo sido incluídos em ensaio clínico aberto para padronizar as doses utilizadas (6 a 12 mg/dia). Com relação ao uso de psicotrópicos, apenas uma paciente estava sendo medicada com lorazepam (1 mg ao dia), prescrição que se manteve inalterada durante todo o estudo. Após 2 meses, os sujeitos iniciaram grupo semanal de reabilitação cognitiva, com uma hora de duração, enquanto seus cuidadores participavam de grupo de orientação, suporte e aconselhamento, por um período de 5 meses. A eficácia das intervenções foi avaliada por profissionais (psiquiatras e psicóloga) independentes do grupo de terapeutas envolvidos com o trabalho de reabilitação. Todos os participantes deste estudo e seus familiares assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, que foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP.

*Instrumentos de avaliação* - Os pacientes com DA foram inicialmente submetidos à avaliação médica e psiquiátrica, aplicação da escala de Impressão Clínica Global (CGI)<sup>26</sup>, do MMSE<sup>20</sup> e da CDR<sup>25</sup>. Antes do início do trabalho de reabilitação e após o seu término, os sujeitos foram avaliados com os instrumentos: CGI<sup>26</sup>; MMSE<sup>20</sup>; CDR<sup>25</sup>; "Cognitive subscale of Alzheimer's disease assessment scale" (ADAS-COG), validada em nosso meio por Schultz e Bertolucci<sup>27</sup>; e testes neuropsicológicos, selecionados da bateria desenvolvida e adaptada por Cândida H.P. Camargo (comunicação pessoal): Escala Wechsler de Memória - Revisada; Escala Wechsler de Inteligência para Adultos - Revisada (WAIS-R); "Fuld Object Memory Evaluation" (FOME); "Selective Reminding Test" (SRT); Teste de Reconhecimento de Faces (FRM); e Teste de Nomeação de Boston (BNT). Os sintomas de ansiedade foram avaliados pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA)<sup>28</sup> e sintomas depressivos pela "Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" (MADRS)<sup>29</sup>, nos pacientes e cuidadores. Foram avaliadas Atividades de Vida Diária (AVD) básicas<sup>30</sup> e instrumentais<sup>31</sup>, questionando-se os cuidadores sobre o desempenho dos pacientes.

*Estratégias de reabilitação* - As intervenções no grupo de pacientes foram planejadas e dirigidas por fonoaudiólogas e psicólogas, objetivando a estimulação e reorganização ecológica dos déficits previamente apresentados, planejando as sessões a partir das habilidades que se mostraram mais preservadas pelo grupo. De acordo com a literatura citada, o planejamento das atividades do grupo de reabilitação previa a utilização de técnicas de orientação da realidade (OR), apoio externo, recursos mnemônicos, facilitação da aprendizagem, terapia por reminiscência e adaptação ambiental.

*Grupo de orientação aos familiares/cuidadores* - Este grupo foi conduzido por uma psiquiatra e uma psicóloga, tendo como objetivos esclarecer os familiares e cuidadores sobre o curso clínico da Doença de Alzheimer e suas par-

ticularidades, além de propiciar a troca de experiências positivas e negativas entre os integrantes do grupo e indicar apoio psicoterápico individual, quando necessário.

*Análise estatística* - Os dados foram digitados e analisados através do programa SPSS for Windows v9.0, em um computador IBM-compatível. Foram inicialmente feitas análises descritivas (média, desvio padrão, valor mínimo e máximo, frequências) dos dados contínuos e categoriais. Os escores contínuos dos testes cognitivos e escalas pré e pós tratamento foram comparados utilizando o teste de Wilcoxon. As variáveis categoriais ordenadas pré e pós tratamento foram comparadas através do Teste de McNemar e do Teste de Homogeneidade Marginal. Foi calculado o "effect size" (ES) pré e pós tratamento, sendo que um ES maior representa impacto terapêutico maior em cada variável analisada (testes e escalas). A vantagem do ES em relação aos procedimentos estatísticos canônicos é levar em consideração a variância do desempenho intragrupo observada na avaliação basal<sup>32</sup>. O ES foi calculado de acordo com a fórmula:  $ES = \frac{\text{média pós-tratamento} - \text{média pré-tratamento}}{\text{desvio padrão pré-tratamento}}$ .

## RESULTADOS

Utilizando as técnicas citadas, foram elaboradas as atividades e exercícios descritos brevemente a seguir, os quais tiveram como objetivo principal a estimulação e a reorganização ecológica dos déficits existentes, com o planejamento das sessões a partir das habilidades que se mostraram mais preservadas no grupo:

1. Foi escolhida para as sessões uma sala com boa iluminação, baixo nível de ruído externo e pouca reverberação (item de extrema importância, devido a possível queda nos limiares auditivos dos sujeitos por presbiacusia). A sala dispunha de uma mesa oval que acomodava 11 pessoas. Os pacientes foram dispostos de maneira que todos pudessem ter uma visão integral dos participantes. Cada uma das três terapeutas posicionou-se de maneira intercalada aos pacientes, para melhor orientação individual e supervisão das tarefas propostas.
2. No trabalho de orientação para a realidade foram utilizados calendários e agendas, sempre associando-se as datas à estação do ano, temperatura ambiente, datas comemorativas, feriados, eventos nacionais e do cotidiano (p.ex.: data de aniversário). Os integrantes do grupo utilizaram com sucesso crachás para auxiliar na memorização dos nomes.
3. Recursos mnemônicos foram utilizados durante todo o treinamento, para facilitar o resgate de informação. As principais estratégias empregadas

- foram: associações verbais, multisensoriais (integrando as informações visuais, verbais e táctil-cinestésicas), rimas, histórias, leitura e compreensão de texto, discussões de temas atuais e imagens visuais e articulatórias para facilitar o resgate verbal. Durante todo o processo foi encorajada a aprendizagem “sem erro”, reduzindo as chances de insucesso e aumentando a motivação.
4. Na terapia por reminiscência foram resgatadas lembranças ligadas a questões emocionais. As atividades mais incentivadas durante o treinamento foram relatos sobre a história de vida dos pacientes, suas alegrias e frustrações. Esta troca de experiências mostrou-se muito positiva durante as sessões. Fotos pessoais e canções antigas foram amplamente utilizadas, com resultados positivos.
  5. Foram realizados treinos das atividades do dia-a-dia mais comprometidas como atender corretamente o telefone, anotar recados, agendar consultas e outros compromissos e tomar os medicamentos adequadamente.
  6. Nas sessões com os familiares/cuidadores foram abordadas questões específicas sobre a etiologia e evolução da DA, destacando-se comportamentos específicos em cada uma das fases da doença e

formas para lidar com as mudanças de comportamento. Foram discutidas as dificuldades de linguagem e comunicação existentes, assim como as possíveis estratégias de comunicação empregadas. As orientações sobre adaptações do ambiente doméstico visavam torná-lo mais prático e menos arriscado, proporcionando maior independência aos pacientes. O trabalho deste grupo foi importante para fornecer suporte emocional aos familiares, servindo como elemento de ligação entre o trabalho no grupo de reabilitação e os familiares.

Com relação à análise quantitativa do trabalho de reabilitação, foram relacionados nas Tabelas 2 a 5 os resultados dos testes e escalas aplicados aos pacientes e familiares antes e depois do grupo de reabilitação cognitiva.

## DISCUSSÃO

A descrição das técnicas utilizadas no grupo de reabilitação, tais como a técnica de orientação da realidade (OR), apoio externo, recursos mnemônicos, facilitação da aprendizagem, terapia por reminiscência e adaptação ambiental sugerem que estas estratégias podem ser adaptadas a nossa realidade, tor-

*Tabela 2. Resultados dos testes e escalas pré e pós Reabilitação cognitiva.*

Variável	Pacientes pré-reabilitação N=6	Pacientes pós-reabilitação N=6	Teste estatístico e valor de p
Mmse	23,50; d.p.=3,27 (19-28)	24,33; d.p.=3,14 (20-29)	Z=-1,41 p=0,31
ADAS-Cog	18,50; d.p.=7,56 (10-30)	16,33; d.p.=3,50 (12-21)	Z=-1,05 p=0,34
HAM-A	4,50; d.p.=3,08 (1-9)	4,50; d.p.=2,35 (1-8)	Z=-0,38 p=0,75
MADRS	10,33; d.p.=4,80 (4-16)	7,33; d.p.=6,02 (0-16)	Z=-1,84 p=0,12
CDR	CDR 0,5 = 1 (16,7%) CDR 1,0 = 5 (83,3%)	CDR 0,5=2 (33,3%) CDR 1,0=4 (66,7%)	MC=2,4 p=0,50
CGI-Melhora global	Muito melhor=1 (16,7%) Inalterado=3 (50%) Levemente pior=2 (33,3%)	Muito melhor=2 (33,3%) Inalterado=3 (50%) Levemente pior=1 (16,7%)	MH=4,0 p=0,50
ADL	9,83; d.p.=1,83 (8-12)	10,83; d.p.=2,71 (8-14)	Z=-1,28 p=0,37

Nas variáveis categoriais (Sexo, estado civil, CDR, e CGI) apresentamos frequência e percentagem; nas variáveis contínuas apresentamos média, desvio padrão, valor mínimo e máximo; ADAS-Cog, “cognitive subscale of Alzheimer’s disease assessment scale”; HAM-A, escala de ansiedade de Hamilton; MADRS, Montgomery-Asberg depression rating scale; ADL, escala de atividades de vida diária (básicas e instrumentais); Z, teste de Wilcoxon, com significância pelo método de Monte Carlo; MC, teste de McNemar; MH, teste de homogeneidade marginal.

Tabela 3. Testes neuropsicológicos aplicados aos pacientes pré e pós reabilitação cognitiva.

Teste	Pacientes pré-reabilitação N=6	Pacientes pós-reabilitação N=6	Teste estatístico e valor de p
QI estimado	91,00; d.p.=13,26 (77-111)	92,83; d.p.=11,79 (77-111)	Z=-1,34 p=0,50
Dígitos diretos	6,00; d.p.=2,60 (4-7)	5,33; d.p.=1,37 (4-8)	Z=-0,96 p=0,55
Dígitos inversos	4,00; d.p.=1,41 (2-6)	4,50; d.p.=0,84 (3-5)	Z=-0,81 p=0,55
TRM-A (segundos)	123,00; d.p.=24,86 (79-148)	108,50; d.p.=36,50 (68-154)	Z=-0,94 p=0,43
TRM-B (segundos)	197,16; d.p.=233,63 (0-555)	116,00; d.p.=196,07 (0-472)	Z=-1,60 P=0,25
Fluência verbal (animais)	6,83; d.p.=1,72 (5-10)	6,67; d.p.=2,58 (3-10)	Z=-0,21 p=0,90
Boston	18,50; d.p.=4,23 (12-24)	19,00; d.p.=4,24 (13-25)	Z=-1,73 p=0,25
FOME	24,66; d.p.=11,05 (13-41)	27,50; d.p.=11,29 (15-44)	Z=-1,80 p=0,12
Desenho do relógio	Correto=2 (33,3%) Aceitável=1 (16,7%) Incorreto=3 (50%)	Correto=1 (16,7%) Aceitável=2 (33,3%) Incorreto=3 (50%)	MH=4,50 p=1,00
Linguagem	Normal=5 (83,3%) Alterada=1 (16,7%)	Normal=5 (83,3%) Alterada=1 (16,7%)	MC=6,00 p=1,00
Leitura	Normal=4 (66,7%) Alterada=2 (33,3%)	Normal=6 (100%) Alterada=0	*
Compreensão	Normal=5 (83,3%) Alterada=1 (16,7%)	Normal=2 (33,3%) Alterada=4 (66,7%)	MC=0,60 p=0,25
Escrita	Normal=4 (66,7%) Alterada=2 (33,3%)	Normal=4 (66,7%) Alterada=2 (33,3%)	MC=6,00 p=1,00

TRM-A, teste das trilhas A; TRM-B, teste das trilhas B; Boston, teste de nomeação de Boston; FOME, "fuld object memory evaluation"; Z, teste de Wilcoxon, com significância pelo método de Monte Carlo; MC, teste de McNemar; MH, teste de homogeneidade marginal; \*Nessa variável não foi possível o cálculo estatístico, porque leitura pós reabilitação é uma constante.

Tabela 4. Resultado das escalas aplicadas aos familiares pré e pós reabilitação cognitiva.

Escala	Familiares pré-reabilitação N=6	Familiares pós-reabilitação N=6	Teste estatístico e valor de p
HAM-A	7,33; d.p.=5,85 (1-16)	2,50; d.p.=2,43 (0-6)	Z=-1,62 p=0,18
MADRS	8,00; d.p.=6,93 (2-20)	4,17; d.p.=3,37 (0-8)	Z=-1,08 p=0,36

HAM-A, escala de ansiedade de Hamilton; MADRS: Montgomery-Asberg depression rating scale; ADL, escala de atividades de vida diária (básicas e instrumentais); Z, teste de Wilcoxon, com significância pelo método de Monte Carlo.

Tabela 5. "Effect size" do tratamento combinado avaliado em vários testes e escalas.

Testes / Escalas	Effect Size
MMSE	0,25
ADAS-Cog *	-0,28
HAM-A *	0
MADRS *	-0,62
ADL	0,54
QI	0,13
Dígitos diretos	-0,25
Dígitos inversos	0,35
TRM-A *	-0,58
TRM-B *	-0,34
Fluência verbal	-0,09
Boston	0,11
FOME	0,25
Familiares	
HAM-A *	-0,82
MADRS *	-0,55

\* Nessas variáveis, valor menor ou negativo, indica melhora do desempenho cognitivo ou redução de sintomas psiquiátricos.

nando-se úteis para o atendimento de pacientes brasileiros com DA leve. A análise não-paramétrica dos testes e escalas aplicados aos pacientes e seus familiares não mostrou resultados estatisticamente significativos, mas indicou tendência de melhora dos aspectos cognitivos e funcionais, bem como redução dos sintomas psiquiátricos avaliados. O pequeno tamanho da amostra estudada e a utilização de testes estatísticos com menor poder para detectar diferenças pré e pós reabilitação cognitiva podem explicar em parte esses resultados. Entretanto, a análise do "effect size" revelou efeitos não desprezíveis do trabalho de reabilitação com os pacientes e do grupo de orientação e suporte realizado com os familiares.

Alguns aspectos metodológicos na execução deste estudo devem ser mencionados, como a não comparação com um grupo controle (pacientes com DA medicados, que não tivessem sido submetidos à reabilitação), o que permitiria avaliar com maior precisão o efeito da medicação isoladamente ou associada à reabilitação nas variáveis de desfecho. Não deve ser esquecido o possível efeito benéfico do atendimento intensivo prestado a esses pacientes e seus

familiares por 5 meses, o que pode ter causado um grande impacto em seu desempenho cognitivo e funcional e na ocorrência de sintomas psiquiátricos. Com relação ao grupo controle, é possível argumentar que a melhora dos déficits cognitivos e das atividades de vida diária, observada nos pacientes tratados com Rivastigmina<sup>33</sup> ocorreria até o 3º mês de tratamento medicamentoso, havendo depois estabilização ou até uma discreta piora. Como os pacientes estavam usando medicação anticolinesterásica desde há pelo menos 3 meses antes do início do grupo de reabilitação, pode-se admitir que os efeitos positivos decorrentes exclusivamente do tratamento medicamentoso já teriam, em grande parte, ocorrido.

A comparação com estudos semelhantes ficou comprometida, devido ao pequeno número de estudos controlados, que utilizaram diferentes metodologias, enfocando a reabilitação cognitiva de pacientes com demência ou DA existentes na literatura.

Entre os poucos estudos encontrados, merece citação o de Breuil e co-autores<sup>34</sup>, os quais avaliaram os resultados de um programa de estimulação cognitiva para pacientes com demência. Vinte e nove pacientes foram submetidos a 10 sessões de estimulação durante 5 semanas, sendo comparados a 27 pacientes não estimulados, que foram utilizados como controles. As avaliações, feitas na primeira e na sétima semanas, mostraram melhora significativa no MMSE ( $p < 0,01$ ), em Teste de Memória Verbal ( $p = 0,09$ ) e em uma bateria neuropsicológica adicional ( $p < 0,01$ ). Entretanto, não foram observadas diferenças no teste de Fluência Verbal e na escala de atividades de vida diária (ADL).

Em outro estudo controlado, Zanetti e colaboradores<sup>35</sup> apresentaram um programa de estimulação da memória de procedimentos aplicado a 10 pacientes com DA leve a moderada comparados a 10 controles idosos. Os pacientes foram treinados diariamente (1 hora/dia), por 3 semanas, para executar 20 tarefas básicas e instrumentais da vida diária. Os resultados indicaram melhora da performance dos pacientes com DA ( $p < 0,05$ ), medida através da redução do tempo gasto para executar as tarefas após o treinamento. Paciaroni e colegas<sup>36</sup> mostraram que 8 pacientes com DA leve, submetidos por 3 meses a programa de treino de memória, apresentaram, em relação ao grupo controle ( $N = 10$ ), maior estabilidade quanto à performance cognitiva e sintomas depressivos. Suemaru e colaboradores<sup>37</sup> relataram melhora das alterações de comportamento e no desempenho cognitivo de 19 pacientes com demência de

vários níveis de gravidade, após um programa de 3 meses de atividades externas diárias, incluindo jogos, exercícios físicos, treino de orientação para realidade e atividades de socialização.

Os achados que permitiram comparação direta com os resultados deste estudo foram aqueles publicados por De Vreese e co-autores<sup>22</sup>, que utilizaram métodos semelhantes de avaliação da eficácia do trabalho de reabilitação, investigando o efeito do tratamento combinado. Os autores<sup>22</sup> avaliaram 24 pacientes com DA, divididos em 4 grupos segundo o tratamento: 1) placebo; 2) inibidor da acetilcolinesterase (AChE-I); 3) treinamento cognitivo (TCog); e 4) AchE-I + TCog, como apresentado na introdução. O "effect size" (ES), nos escores do MMSE dos pacientes do grupo 4 (AchE-I + TCog) foi 0,55, enquanto o ES dos pacientes do grupo 2 foi 0,09 (AChE-I), portanto um ES maior do que o obtido neste estudo (ES=0,25). Por outro lado, De Vreese e colegas<sup>22</sup> relataram que o ES, nos escores do ADAS-Cog e da escala funcional (ADL), foi: grupo 4 - ADAS-Cog=-0,28; ADL=-0,26; e grupo 2 - ADAS-Cog=-0,1; ADL=0,17. Nas duas situações, os ES foram menores do que os obtidos neste estudo (ADAS-Cog=-0,28, ADL=0,54). Estas diferenças podem ter ocorrido devido à seleção da amostra, pois os pacientes examinados por De Vreese e colaboradores<sup>22</sup> estavam aparentemente um pouco mais comprometidos (CDR: 1-2) do que os sujeitos incluídos neste estudo (CDR: 0,5-1). Outra possível explicação para as diferenças seriam as técnicas de reabilitação empregadas nos dois estudos (individual vs. grupo; memória implícita vs. memória explícita e recursos mnemônicos; memória auto-biográfica vs. terapia por reminiscência; habilidades executivas vs. atividades da vida diária). Entretanto, apesar dessas diferenças metodológicas, foi possível observar um efeito positivo com relação ao funcionamento cognitivo e às atividades da vida diária dos pacientes com DA submetidos ao tratamento combinado, nos dois estudos.

Examinando os resultados do trabalho feito com os familiares no presente estudo, observou-se importante redução dos sintomas ansiosos (HAM-A) e depressivos (MADRS) nos cuidadores/familiares. Mittelman e co-autores<sup>38</sup> já haviam destacado que os cuidadores de pacientes com DA que participaram de um grupo de suporte por 1 ano apresentavam menos sintomas depressivos comparados aos cuidadores do grupo controle. Em outro estudo, Mittelman e colaboradores<sup>39</sup>, apresentaram os resultados de um programa de aconselhamento e suporte con-

duzido com esposos-cuidadores de pacientes com DA leve a moderada, em New York, durante 3,5 anos. Os autores destacaram que os familiares que participaram do grupo conseguiram cuidar de seus familiares com DA em casa, por um tempo substancialmente maior, evitando a internação precoce destes indivíduos em casas de repouso<sup>39</sup>. Esses resultados reforçam a importância do atendimento prestado a familiares/cuidadores de pacientes com DA, auxiliando a reduzir o nível de sintomas depressivos e ansiosos dos familiares e resultando em melhor qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias.

## CONCLUSÃO

Os resultados preliminares obtidos no presente estudo e os resultados de estudos controlados em pacientes com DA leve a moderada sugerem que a associação de técnicas de reabilitação cognitiva ao tratamento medicamentoso com anti-colinesterásicos ('tratamento combinado') pode auxiliar na estabilização ou resultar até mesmo em uma leve melhora dos déficits cognitivos e funcionais, que são caracteristicamente progressivos no curso desta doença. Os resultados também sugerem que as intervenções de suporte e aconselhamento fornecidas aos familiares/cuidadores dos pacientes com DA podem reduzir o nível de sintomas psiquiátricos existentes entre os familiares, alterando de forma significativa o bem-estar dos pacientes e de suas famílias. Portanto, os profissionais envolvidos no atendimento de indivíduos com demência devem, sempre que possível, considerar a viabilidade de associar ao tratamento medicamentoso o atendimento psicossocial multidisciplinar dos pacientes e seus familiares.

**Agradecimentos** - Agradecemos aos pacientes do PROTER e seus familiares que participaram deste estudo, e a Luciana C. Almeida e Alessandra V.R. Moraes por seu auxílio na preparação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Bottino CMC, Almeida OP. Demências: quadro clínico e critérios diagnósticos. In Almeida OP, Nitrini R. (eds.). Demências. São Paulo: Fundo Editorial Byk, 1995:13-29.
2. Schneider L, Tariot P. Treatment of dementia. In Salzman C (ed.). Clinical geriatric psychopharmacology. 3ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:510-542.
3. Anand R, Gharabawi G. Efficacy and safety results of the early phase studies with exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. J Drug Dev Clin Practice 1996;8:1-14.
4. Pliskin NH, Cunningham JM, Wall JR, Cassisi JE. Cognitive rehabilitation for cerebrovascular accidents and Alzheimer's disease. In Corrigan PW, Yudofsky SC (eds.). Cognitive rehabilitation for neuropsychiatric disorders. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996;193-222.
5. Weingartner H, Eckardt M, Grafman J. The effects of repetition on memory performance in cognitively impaired patients. Neuropsychology 1993; 7:385-395.

6. Beck C, Heacock P, Mercer S, Thatcher R, Sparkman C. The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *J Geriatr Psychiatry* 1988; 21:73-88.
7. Glisky EL, Schacter DL. Remediation of organic memory disorder: current status and future prospects. *J Head Trauma Rehabil* 1986;1:54-63.
8. Byrd M. The use of visual imagery as a mnemonic device for healthy elderly and Alzheimer's disease patients. *Am J Alzheimer Care Relat Disord Res* 1990;5:10-15.
9. Greenberg C, Powers S. Memory improvements among adult learners. *Educational Gerontology* 1987;13:263-280.
10. Butters MA, Soety E, Becker JT. Memory rehabilitation. In Nussbaum PD (ed.). *Handbook of neuropsychology and aging*. New York: Plenum Press, 1997:515-527.
11. Baddeley A, Wilson BA. When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia* 1994;32:53-58.
12. Bourgeois MS. Enhancing conversation skills in patients with Alzheimer's disease using a prosthetic memory aid. *J Appl Behav Analysis* 1990;23:29-42.
13. Vaisman H, Almeida KMH, Almeida OP. Abordagens psicoterápicas para idosos demenciados. In Forlenza O, Almeida OP (eds.). *Depressão e demência no idoso*. São Paulo: Lemos, 1997:167-192.
14. Burton M. Reality orientation for the elderly: a critique. *J Adv Nurs* 1982;7:427-433.
15. Zanetti O, Frisoni GB, De Leo D, Dello Buono M, Bianchetti A, Trabucchi ME. Reality orientation therapy in Alzheimer's disease: useful or not? A controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9:132-138.
16. Fraser M. Memory clinics and memory training. In Arie T (ed.). *Recent advances in psychogeriatrics*. London: Churchill Livingstone, 1992:105-115.
17. Miesen BML. Awareness in dementia patients and family grieving: a practical perspective. In Miesen BML, Jones GMM (eds.). *Care giving in dementia - vol 2*. London: Routledge, 1997:67-79.
18. Jorm AF. Disability in dementia: assessment, prevention, and rehabilitation. *Disabil Rehabil* 1994;16:98-109.
19. Bolognani SAP, Fabricio AM, Garcia JL, et al. Neuropsychological rehabilitation in a group of patients with mild dementia: preliminary results. *Neurobiol Aging* 1998;19(Suppl.4):10(A425).
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
21. Newhouse PA, Potter A, Levin E. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs & Aging* 1997;11:206-228.
22. De Vreese LP, Iacono S, Finelli C, Gianelli MV, Neri M. Enhancement of therapeutic effects of drug treatment in DAT when combined with cognitive training? Preliminary results of a three month program. *Neurobiol Aging* 1998;19(Suppl.4):212(A893).
23. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993:42-68.
24. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspice of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
25. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
26. Reisberg B, Schneider L, Doody R. Clinical global measures of dementia: position paper from the International Work Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl.3):S8-S18.
27. Schultz RR, Bertolucci PHF. Validation of the cognitive subscale of "Alzheimer's Disease Assessment Scale" (ADAS-COG) for a Brazilian population. I Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas, São Paulo, (Anais) 1997; 22.
28. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldstein RD, Barber JP. Hamilton anxiety rating scale interview guide: joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatr Res* 1994;53:191-202.
29. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatr* 1979;134:382-389.
30. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;1:20-30.
31. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-monitoring and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
32. Rockwood K, Joyce B, Stolee P. Use of goal attainment scaling in measuring clinically important change in cognitive rehabilitation patients. *J Clin Epidemiol* 1997;50:581-588.
33. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318:633-638.
34. Breuil V, De Rotrou J, Forette F, et al. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *Int J Ger Psychiatr* 1994;9:211-217.
35. Zanetti O, Binetti G, Magni E, Rozzini L, Bianchetti A, Trabucchi M. Procedural memory stimulation in Alzheimer's disease: impact of a training programme. *Acta Neurol Scand* 1997;95:152-157.
36. Paciaroni L, Civerchia P, Castellani S, Fioravanti P, Rossi T, Scarpino O. Memory training for patients with mild Alzheimer's disease: effects on cognitive performances and mood. *Neurobiol Aging* 1998;19(Suppl.4):101(A424).
37. Suemaru S, Maeba M, Magata M, et al. Outdoor activity care improves prolonged N3-peak latency of somatosensory cerebral evoked potential, cognitive impairment, behavioral disorders, quality of life and activities of daily living in demented elderly inpatients. *Neurobiol Aging* 1998;19(Suppl.4):101(A426).
38. Mittelman MS, Ferris H, Shulman E, et al. A comprehensive support program: effect on depression in spouse-caregivers of AD patients. *Gerontologist* 1995;35:792-802.
39. Mittelman MS, Ferris H, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-1731.