

Revisão

Atualizações no tratamento não-farmacológico da doença de Alzheimer

Actualizations in non-pharmacologic treatment of Alzheimer disease

Larissa Oliveira Melloni de Faria*, Geruza Perlato Bella, Ft. M.Sc.**

.....
**Especialista em Fisioterapia aplicada à Neurologia Infantil pelo Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, **Fisioterapeuta do Serviço de Fisioterapia e Terapia Ocupacional do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, Professora da Universidade Paulista - Campinas, e do curso de Fisioterapia aplicada à Neurologia Infantil da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas*

Resumo

A doença de Alzheimer representa o tipo mais freqüente de demência senil. Uma vez que os medicamentos não se mostram totalmente eficazes no tratamento dos sintomas comportamentais, abordagens não-farmacológicas vêm ganhando cada vez mais a atenção de pesquisadores e clínicos da área geriátrica. A proposta deste artigo é difundir métodos de tratamento não-farmacológico que visam abordar o paciente em seus aspectos globais. O presente trabalho consiste em revisão de literatura atual através de busca à base de dados Medline, entre os anos 1998 a 2008. Foram selecionadas alternativas de tratamento a fim de diminuir o declínio cognitivo e funcional dos pacientes e o estresse dos cuidadores. São citados o uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), estimulação multi-sensorial, toque terapêutico, musicoterapia, terapia assistida por animais domésticos e atividades cinesioterapêuticas e cognitivas. Todas as intervenções têm como objetivo comum melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Porém, há escassez de pesquisas científicas documentadas, o que sugere a realização de mais estudos em torno do assunto.

Palavras-chave: tratamento não-farmacológico, fisioterapia, doença de Alzheimer.

Abstract

Alzheimer disease is the most common cause of senile dementia. Since new drugs are not really effective for treating behavioral symptoms, non pharmacologic approaches have been considered by researchers and geriatric clinicians. The objective of this study was to spread information on non pharmacologic treatment methods which treat patients as a whole. The present paper consists on a systematic literature review that uses Medline database from 1998 to 2008. Alternative treatments were selected in order to reduce cognitive and function impairment and caregiver stress. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), multi-sensory stimulation, therapeutic touch, music therapy, animal-assisted therapy, kinesiotherapy and cognitive interventions are described. The interventions aim to improve patient quality of life. However, the lack of documented studies suggests that further research is needed.

Key words: non pharmacologic treatment, physical therapy, Alzheimer disease.

Recebido em 11 de janeiro de 2008; aceito em 5 de outubro de 2009.

Endereço para correspondência: Larissa Oliveira Melloni de Faria, Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia Departamento de Fisiologia e Biofísica Laboratório de Sistemas Neurais e Comportamento, Sala 16 Rua Monteiro Lobato, 255 Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo 13084-971 Campinas, SP, E-mail: larissa.faria@gmail.com

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) representa o tipo mais frequente de demência senil. Caracteriza-se pela morte neuronal progressiva no córtex cerebral, acarretando um declínio das funções corticais superiores do indivíduo afetado.

Devido à escassez de pesquisas científicas documentadas de fácil acesso que abordam alternativas de tratamento não-farmacológico da DA, este estudo tem como objetivo difundir métodos de tratamento não-farmacológico que visam abordar o paciente portador de DA em seus aspectos globais. A doença de Alzheimer resulta em altos custos para a saúde pública, portanto, são necessárias intervenções não-farmacológicas que visam manter a qualidade de vida dos portadores, visto que os medicamentos não são de fins curativos.

Material e métodos

Foi realizada revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline). Primeiramente procedeu-se um rastreamento com a combinação das palavras-chave “*alzheimer disease non pharmacological treatment*” e “*alzheimer disease physical therapy*”. Em seguida, foram realizadas outras buscas conforme achados de publicações sobre alternativas de tratamento não-farmacológico na doença de Alzheimer, com as seguintes palavras-chave: “*alzheimer disease transcutaneous electrical nerve stimulation*”, “*alzheimer disease multisensory stimulation*”, “*alzheimer disease therapeutic touch*”, “*alzheimer disease musical therapy*”, “*alzheimer disease animal-assisted therapy*”. Foram incluídos estudos randomizados e controlados, estudos de caso e estudos de revisão, sendo estes selecionados apenas para auxiliar na descrição das abordagens. Foram selecionados estudos publicados no idioma inglês ou que apresentassem abstract em inglês entre os anos 1998 a 2008, relacionados ao tema de interesse. Todos os resumos de artigos contendo as palavras-chave foram lidos, inclusive os identificados das listas de referências, e considerados relevantes aqueles contendo aplicação de alternativas de tratamento não farmacológico. Foram excluídos artigos e as referências destes sem resumo disponível, bem como estudos envolvendo outros tipos de demência que não fossem a doença de Alzheimer.

Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)

Em 1990 iniciou-se uma série de estudos sobre os efeitos de TENS sobre a memória, a cognição, o comportamento e o sono dos pacientes portadores de DA. Com a aplicação de TENS, há melhora de funções superiores como a memória, a fala, o comportamento e melhora das praxias e gnosias. A maioria dos pacientes e cuidadores apresentaram reações positivas em relação à estimulação elétrica periférica aplicada

diariamente. Os resultados obtidos são considerados suficientes para afirmar que a eletroestimulação é um bom tratamento sintomático para a doença de Alzheimer [1].

A aplicação da estimulação elétrica nervosa transcutânea na coluna vertebral mostrou bons resultados nos distúrbios de comportamento, alterações de humor e funções motoras globais dos portadores da DA. Além de melhorar a memória recente, a memória verbal e fluência dos pacientes na fase inicial da doença [2].

Os benefícios que a utilização da TENS trazem à memória dos pacientes portadores da DA podem ser explicados pelo fato de que um dos efeitos fisiológicos da TENS é a liberação de endorfina. A beta-endorfina, um opióide endógeno análogo a endorfina presente no sistema límbico, participa nos mecanismos de modulação da memória, podendo facilitar este processo. Porém, isso só é obtido quando o TENS é usado nas modalidades breve-intensa e Burst, nas quais há o alcance do limiar motor e liberação de opióides endógenos. A liberação de endorfina também melhora o estado de humor dos pacientes eletroestimulados [3]. Entretanto, foram obtidos maiores sucessos nos resultados apresentados pelos pacientes que se encontravam no estágio inicial da doença do que pelos pacientes em estágios intermediário e final [4].

Além de benefícios para a memória, a estimulação elétrica nervosa transcutânea proporciona melhora das funções somatossensitivas, dos distúrbios visuo-espaciais e dos ajustes posturais que muitas vezes encontram-se deficientes nos indivíduos com DA. Efeitos positivos sobre o comportamento, como melhora do estado depressivo e dos distúrbios do sono também são relatados [5].

A aplicação de TENS altera a atividade de vários neurotransmissores, aumentando a atividade cerebral e retardando o processo de degeneração neural, através da ativação de sinapses nas áreas corticais afetadas pela doença. A insônia que geralmente ocorre na doença pode ser explicada pelo acometimento dos núcleos da rafe e do locus cereleus, que é um núcleo de neurônios ricos em noradrenalina que se situa abaixo do assoalho do IV ventrículo, na formação reticular. Um dos objetivos do TENS é estimular o núcleo dorsal da rafe e o locus cereleus. Em estudo utilizando ratos, verificou-se que isto é possível através das fibras rafe-espinhais da formação reticular que fazem conexões com a medula espinhal [6].

Juntamente com o hipotálamo, região também acometida na DA, o locus cereleus é uma das estruturas responsáveis por desencadear e regular o ritmo circadiano e o sono paradoxal ou REM (*rapid-eye movements*), estágio onde há um grande relaxamento muscular [7]. Por esse motivo, a utilização do TENS também melhora o ritmo circadiano dos pacientes com DA [8].

O modo de aplicação é feito paralelamente à medula espinhal, em toda a extensão paravertebral da coluna, sendo a estimulação da região cervical a mais utilizada. Quanto aos parâmetros, no estudo de Guo Y, *et al.* [2], foi utilizada uma combinação de estimulação de baixa e alta frequência (2 Hz e

160 Hz, respectivamente), um pulso de 200 microssegundos e uma intensidade suficiente para atingir o limiar motor (modalidades acupuntura e Burst), durante 30 minutos por dia, durante um período de seis semanas. Os resultados sugeriram melhora da memória recente e da memória semântica, que abrange a memória dos significados das palavras. Além disso, os pacientes estimulados sentiram melhora nos sintomas da depressão. Foram observados melhora do estado de humor e da qualidade de sono dos pacientes estimulados. Porém, os efeitos passaram após o tempo de aplicação, o que sugere que a estimulação deve ser contínua, podendo os sintomas perdurar por mais tempo.

Estimulação multi-sensorial

Desenvolvida na Holanda e difundida pelos Estados Unidos e Europa, na década de 90, a estimulação multi-sensorial ou *snoezelen* é uma abordagem que estimula os sentidos da audição, tato, visão e olfato, num ambiente confortável e familiar ao paciente, tendo como objetivo promover estímulos simples, sem a necessidade de haver processos cognitivos complexos, para não frustrar o paciente e lhe trazer uma sensação de bem-estar, promovendo e/ou mantendo a melhora do comportamento e estado de humor dos portadores da DA. Tradicionalmente, a estimulação multi-sensorial é aplicada em uma sala especial, com uma variedade de equipamentos que oferecem múltiplos estímulos, atingindo todos os canais sensoriais. Os equipamentos incluem cama vibratória, para estimular a propriocepção; mobiliários confortáveis e de cores suaves, para promover o relaxamento e regular a atividade de sono; vaporizadores aromáticos, para estimular o olfato e identificação de odores; projetores de luz e espelhos, para promover *feedback* visual; música, para estimular a audição e promover sensação de bem-estar. São realizadas conversas que incluem recordação de fatos, pessoas e reconhecimento de entes queridos. As técnicas de relaxamento induzido são utilizadas com os pacientes mais agitados e agressivos [9].

Baker *et al.* [10] realizaram um estudo na Inglaterra com pacientes que moravam em suas próprias casas com um cuidador e frequentavam um hospital por um dia. As sessões foram conduzidas por um psicólogo e um terapeuta ocupacional. Os pacientes do grupo experimental receberam a estimulação multi-sensorial por 30 minutos, duas vezes por semana, durante quatro semanas. Já os pacientes do grupo-controle fizeram somente sessões de atividades físicas, durante o mesmo período que os pacientes do grupo experimental. Ambos os grupos mostraram melhoras significativas após as sessões, sendo que os pacientes do grupo-controle apresentaram-se mais ativos, mais capazes de tomar iniciativas próprias e menos apáticos e depressivos. Porém, observou-se que o grupo experimental teve um maior aumento dos níveis de atenção que o grupo-controle.

Toque terapêutico

O toque terapêutico é uma forma de tratamento não-farmacológico clinicamente relevante no tratamento dos sintomas da demência, inclusive a doença de Alzheimer, exercendo efeitos positivos sobre os sistemas cardiovasculares, endócrino, sistema nervoso autônomo entre outros, principalmente se associado à massoterapia e à prática de atividade física [11].

A fim de verificar a eficácia do toque terapêutico, foi realizado um estudo experimental envolvendo cinquenta e sete pacientes entre 67 e 93 anos de idade, os quais foram submetidos a sessões de toque terapêutico por 5 a 7 minutos durante três dias entre os períodos das 10 às 11:30 horas da manhã e das 15 às 16:30 horas da tarde. Foram observados melhora do estado de humor e diminuição da agressão verbal frequentemente apresentada pelos pacientes com DA [11].

Recentes estudos em neuroendocrinologia sugerem que há uma grande quantidade de cortisol presente na saliva e na urina dos pacientes com DA devido às reações hiperresponsivas ao estresse que os indivíduos acometidos apresentam, e pela própria debilidade decorrente da doença. Os estímulos estressantes causam a rápida liberação de cortisol, e este, por sua vez, inicia uma série de efeitos metabólicos direcionados para aliviar a natureza lesiva do estado estressor, porém, em estados crônicos de estresse, ansiedade e agitação, como ocorre na DA, há exacerbação periódica da secreção de cortisol em vários momentos durante o dia. Por esse motivo, a eficácia do toque terapêutico tem sido estudada visando diminuir a frequência de episódios de agitação, reduzindo os níveis permanentes de cortisol observados nesses pacientes. Foi realizado um estudo no qual foram colhidas amostras de cortisol salivar e urinário de dez pacientes com DA, entre 71 a 84 anos de idade. Além da aplicação de toque terapêutico, duas vezes ao dia, os indivíduos realizaram atividades físicas durante vinte e um dias. Foi observada redução significativa dos níveis de cortisol, além de melhorar sintomas comportamentais específicos como agressão verbal e perambulação que esses pacientes apresentam [12].

Musicoterapia

A aplicação da musicoterapia como alternativa de tratamento não farmacológico na doença de Alzheimer é relativamente recente. A música permite a comunicação, sociabilização e estimulação da memória, também fazendo com que o paciente relacione a música a fatos que ocorreram ao longo de sua vida [13].

A musicoterapia na doença de Alzheimer parte do princípio de que os sons de cordas, como violino e piano, correspondem a tudo aquilo que envolve e concerne à mente, devendo o tratamento ser direcionado ao uso e execução desses tipos de instrumentos [14]. Ao ouvir música, há liberação de neurotransmissores e neurohormônios em determinadas áreas corticais as quais se encontram em deteriorização progressiva

na doença, podendo assim ativar as sinapses num período maior de tempo [15].

Foi observada a relação da musicoterapia nas concentrações de melatonina, norepinefrina, epinefrina e prolactina presentes em amostras de sangue colhidas de 20 pacientes com DA [16]. As sessões foram realizadas no período da manhã de 30 a 40 minutos, cinco vezes por semana durante quatro semanas. As concentrações de melatonina, prolactina e serotonina aumentaram significativamente após a musicoterapia e permaneceu assim durante seis semanas. Os níveis de norepinefrina e epinefrina também aumentaram após quatro semanas de tratamento, porém retornou aos níveis anteriores em torno da sexta semana.

Susuki *et al.* [14] verificaram os efeitos da musicoterapia nas emoções, no comportamento e na imunologia dos pacientes com DA. Foram realizadas vinte e cinco sessões de musicoterapia durante 1 hora, duas vezes por semana. Observou-se durante as intervenções melhora dos sintomas psicológicos e comportamentais tais como alucinações e agressividade. Após a conclusão do estudo, observou-se um nível mais elevado de imunoglobulina A no plasma desses pacientes.

A música exerce efeitos positivos na memória episódica dos pacientes com DA. Em uma pesquisa participaram dez pacientes na fase inicial e intermediária da doença, os quais foram submetidos a duas situações: sem música e ouvindo a peça para violino "Primavera", do concerto "As quatro estações" de Vivaldi. Foram aplicados questionários cognitivos específicos antes e após a intervenção, a fim de quantificar o estudo. Após ouvir o concerto, os pacientes recordaram de fatos e acontecimentos passados, obtendo maior pontuação que na ocasião sem música. Além disso, os pacientes apresentaram-se menos ansiosos e mais tranquilos [17].

A música também é capaz de melhorar o raciocínio temporo-espacial. Em um estudo de caso, Johnson *et al.* [18] utilizaram sonatas para piano de Mozart contendo tipos de pulsação temporal diferentes. Quando direcionado pelo musicoterapeuta, o paciente é capaz de perceber as mudanças que ocorrem ao longo da canção. Porém, são necessárias investigações mais consistentes com um maior número de indivíduos para comprovar a eficácia deste tipo de abordagem.

Terapia assistida por animais domésticos

O contato com animais de estimação parece promover sensações de bem-estar e alegria, além de despertar demonstrações de afeto por parte do portador da doença de Alzheimer. Animais como o peixe, por exemplo, parecem exercer efeitos calmantes sobre o idoso. Em um estudo realizado com sessenta e dois indivíduos institucionalizados, observou-se que após a colocação de aquários houve redução dos episódios de agressividade e aumento na ingestão de alimentos até seis semanas depois da exposição, uma vez que os pacientes sofrem inapetência e decorrente perda de peso devido às alterações comportamentais presentes na DA [19].

Atividades físicas

Pesquisas com idosos mostraram que a prática regular de atividade física reduz o risco de doenças crônicas, mantendo a função e a mobilidade, melhorando o humor e, até mesmo, a função cognitiva. Para indivíduos com DA os programas de exercícios trazem benefícios à saúde, ao comportamento e à qualidade de vida, podendo minimizar os sintomas de depressão nas fases moderada a grave da doença [20]. Um simples programa de exercícios, durante 1 hora, duas vezes por semana, pode retardar significativamente o declínio funcional nas atividades de vida diária [21]. Porém um estudo de coorte prospectivo com oitenta e seis pacientes verificou que a atividade física está associada a um menor risco de desenvolvimento de demência vascular, mas não à DA [22].

Os resultados de um estudo controlado realizado pela Universidade de Washington, utilizando o programa *Reducing Disability in Alzheimer's Disease (RDAD)*, demonstraram a viabilidade e eficácia de um programa de exercícios em casa, incluindo dança, alongamentos e atividades aeróbicas, que reduzem as limitações físicas e comportamentais [23]. Foram selecionados cento e cinquenta e três indivíduos com DA e seus cuidadores. Os pacientes foram submetidos a dois tipos de intervenção: uma que inclui 30 minutos de atividades aeróbicas, treino de força muscular, alongamentos e equilíbrio; e outra que inclui informações ao cuidador sobre a doença e seu impacto na vida do paciente, bem como estratégias que podem ser utilizadas para identificar e modificar os sintomas comportamentais, enfatizando a realização de atividades que sejam agradáveis ao paciente. Os resultados obtidos mostraram ao final de cinco anos que os pacientes do grupo submetido ao RDAD apresentaram melhores condições e preparo físico, mais disposição e diminuição dos sintomas depressivos. Os familiares e os cuidadores também foram diretamente beneficiados com este programa.

Apesar da variedade de intervenções, há evidências de maior eficácia terapêutica em indivíduos na fase inicial da doença. Em um estudo clínico controlado, realizado por Olazaran *et al.* [24], foram randomizados oitenta e quatro pacientes em fases inicial, intermediária e final da DA. Todos foram submetidos a uma intervenção cognitivo-motora que consistia em cento e três sessões de exercícios físicos, cognitivos e atividades sociais durante um ano, realizadas paralelamente ao uso de inibidores da colinesterase. Os pacientes que se encontravam na fase inicial da doença mostraram maior sucesso após seis meses de tratamento, enquanto que os pacientes em fase intermediária progrediram aproximadamente após um ano de intervenção. E os pacientes em fase final não foram capazes de realizar a maioria das atividades e não apresentaram sucesso. O resultado deste estudo nos mostra que uma intervenção cognitivo-motora a longo-prazo nos pacientes em fase inicial da DA aliada ao tratamento com inibidores da acetilcolinesterase, traz benefícios tanto no comportamento como no preparo físico desses pacientes.

Com o declínio das funções cognitivas e motoras, os pacientes com DA mostram boa evolução com a realização de uma rotina de atividades físicas e cognitivas. Foi realizado um estudo longitudinal no Centro Médico da Universidade de Arizona, nos Estados Unidos, utilizando o programa *Elder Rehab*, o qual demonstrou os benefícios dos exercícios adicionados à estimulação sócio-cognitiva em pacientes na fase inicial da doença. Vinte e quatro pacientes, de 54 a 88 anos de idade, participaram de exercícios e atividades realizadas em grupo, duas vezes por semana, num período de dois a oito semestres. Todas as atividades foram supervisionadas por estudantes, sendo que os cuidadores também suplementaram a assistência. As sessões incluíram exercícios aeróbicos, alongamentos, treino de força muscular e equilíbrio durante aproximadamente 45 minutos. Entre as intervenções, eram realizadas dez a doze atividades que estimulam a memória, a linguagem e a cognição, como leituras, interpretações de texto e discussões de tópicos atuais. Os participantes também desenvolvem trabalhos comunitários e atividades recreacionais em grupo. Os resultados obtidos ao final do estudo foram surpreendentes; além de promover melhora da força muscular e da capacidade cardiovascular, o comportamento e estado de humor melhoraram significativamente, sendo que o declínio cognitivo apresentou-se também em níveis mais estáveis nesses pacientes [25]. Esses dados sugerem que o programa deve ser utilizado extensamente no tratamento de pacientes portadores da doença de Alzheimer.

Conclusão

O assunto abordado é relevante devido ao aumento da prevalência da DA, o que implica em altos custos para a saúde pública. São necessárias intervenções não-farmacológicas para manter a qualidade de vida dos portadores da DA, visto que os medicamentos não são de fins curativos. Além disso, todas as intervenções apresentadas implicam em melhora geral de co-morbidades psiquiátricas tais como depressão, ansiedade e agressão.

Um ponto comum entre as diferentes abordagens apresentadas é que sua eficácia varia de acordo com a fase da doença na qual o indivíduo se encontra. Quanto mais precoce for o início do tratamento desde os primeiros aparecimentos dos sintomas, melhor é o prognóstico do paciente. Portanto diversas variáveis relacionadas às características dos pacientes nos diferentes estágios da doença interferem na resolucionalidade dos procedimentos terapêuticos apresentados.

Ainda que não tenha sido o objetivo primário dos estudos observados, há relatos de melhora de outros sintomas psiquiátricos em decorrência das intervenções descritas, o que sugere que essas podem ser utilizadas tanto no tratamento da doença de Alzheimer como nas demências em geral.

Os procedimentos das abordagens não-farmacológicas apresentam níveis de complexidade relativamente baixos, podendo o cuidador capacitado participar ativamente de tais intervenções.

Referências

1. Van Dijk KR, Scheltens P, Luijpen MW, Sergeant JA, Scherder EJ. Peripheral electrical stimulation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19(5/6):361-8.
2. GuoY, Shi X, Uchiyama H, Hasegawa A, Nakagawa Y, Tanaka M et al. A study on the rehabilitation of cognitive function and short-term memory in patients with Alzheimer's disease using transcutaneous electrical nerve stimulation. *Front Med Biol Eng* 2002;11(4):237-47.
3. Scherder EJ, Van Someren EJ, Bouma A, vd Berg M. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on cognition and behaviour in aging. *Behav Brain Res* 2000;111(1-2):223-5.
4. Luijpen MW, Swaab DF, Sergeant JA, van Dijk KR, Scherder EJ. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on memory in elderly with cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2005;158(2):349-57.
5. Van Dijk KR, Scherder EJ, Scheltens P, Sergeant JA. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on non-pain related cognitive and behavioural functioning. *Rev Neurosci* 2002;13(3):257-70.
6. Scherder EJ, Luijpen MW, Van Dijk KR. Activation of the dorsal raphe nucleus and locus coeruleus by transcutaneous electrical nerve stimulation in Alzheimer's disease: a reconsideration of stimulation-parameters derived from animal studies. *Chin J Physiol* 2003;46(4):143-50.
7. Scherder EJ, Van Someren EJ, Swaab DF. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves the rest-activity rhythm in midstage Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1999;101(1):105-7.
8. Van Someren EJ, Scherder EJ, Swaab DF. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves circadian rhythm disturbances in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(2):114-8.
9. Chitsey AM, Haight BK, Jones MM. Snoezelen: a multisensory environmental intervention. *J Gerontol Nurs* 2002;28(3):41-9.
10. Baker R, Bell S, Baker E, Gibson S, Holloway J, Pearce R et al. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br J Clin Psychol* 2001;40(1):81-96.
11. Woods DL, Craven RE, Whitney J. The effect of therapeutic touch on behavioral symptoms of persons with dementia. *Altern Ther Health Med* 2005;11(1):66-74.
12. Woods DL, Dimond M. The effect of therapeutic touch on agitated behavior and cortisol in persons with Alzheimer's disease. *Biol Res Nurs* 2002;4(2):104-14.
13. Clark ME, Lipe AW, Bilbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs* 1998;24(7):10-7.
14. Susuki M, Kanamori M, Nagasawa S, Saruhara T. Behavioral, stress and immunological evaluation methods of music therapy in elderly patients with senile dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2005;42(1):74-82.
15. Zarate P, Diaz V. Application of music therapy in medicine. *Rev Med Chil* 2001;129(2):219-23.
16. Kumar AM, Tims F, Cruess DG, Mintzer MJ, Ironson G, Lowenstein D, et al. Music therapy increases serum melatonin levels in patients with Alzheimer's disease. *Altern Ther Health Med* 1999;5(6):49-57.

17. Irish M, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, Lawlon BA, Robertson IH, et al. Investigating the enhancing effect of music on autobiographical memory in mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(1):108-20.
 18. Johnson JK, Cotman CW, Tasaki CS, Shaw GL. Enhancement of spatial-temporal reasoning after a Mozart listening condition in Alzheimer's disease: a case study. *Neurol Res* 1998;20(8):666-72.
 19. Edwards NE, Beck AM. Animal-assisted therapy and nutrition in Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2002;24(6):697-712.
 20. Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008;12(1):72-80.
 21. Rolland Y. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2):158-65.
 22. Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, Piscane N, Rietti E, Bianchin M, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology* 2008;70(19):1786-94.
 23. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(15):2015-22.
 24. Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(12):338-9.
 25. Arkin SM. Elder rehab: a student-supervised exercise program for Alzheimer's patients. *Gerontologist* 1999;39(6):729-35.
-