

**TERAPIA DE ESTIMULAÇÃO COGNITIVA COMPARADA AO
TRATAMENTO PADRÃO PARA PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER
LEVE A MODERADA**

**COGNITIVE STIMULATION THERAPY COMPARED TO USUAL CARE FOR
PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE**

MIRANDA, Valter Paulo Neves¹
BORGES, Andréia Rosa²
BEZERRA, Jeamile Lima³
FERNANDES-NASCIMENTO, Maria Helha⁴
OLIVEIRA, Annelissa Andrade Virgínio de⁵
PAULA, Tassiane Cristine Santos de⁶

1. Profissional de Educação Física, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, doutorado em Ciência da Nutrição pela Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, Brasil, valter.miranda@ebserh.gov.br
2. Farmacêutica Bioquímica, especialista em Gestão de Saúde Pública pelo IFSC, farmacêutica e pesquisadora de ATS na Escola de Saúde Pública da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, andreiaborges@saude.gov.br
3. Farmacêutica EBSERH, doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), farmacêutica clínica e membro do NATS no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI)/EBSERH, Teresina, Piauí, Brasil, jeamile.bezerra@ebserh.gov.br
4. Terapeuta Ocupacional, doutoranda na Universidade de São Paulo (FMUSP), pesquisadora de ATS na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br
5. Enfermeira EBSERH, doutorado em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasília (UnB), enfermeira e membro do NATS no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (HULW-UFPB)/EBSERH), João Pessoa, Paraíba, Brasil, annelissa.oliveira@ebserh.gov.br
6. Psicóloga, doutora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), pesquisadora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) - Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS), São Paulo, São Paulo, Brasil, tassiane.paula@haoc.com.br

RESUMO

Contexto: A Terapia de Estimulação Cognitiva (CST) é uma intervenção não farmacológica que visa melhorar a cognição, a comunicação, e a qualidade de vida de indivíduos com doença de Alzheimer leve a moderada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia da CST para pessoas com DA leve a moderada para a cognição, qualidade de vida e atividade de vida diária. **Métodos:** Revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs). A busca por estudos foi conduzida nas bases de dados PubMed, Embase, Cochrane Library e LILACS, e a seleção por meio do software Rayyan. O risco de viés foi avaliado pela ferramenta RoB 2.0, e a qualidade da evidência pelo GRADE. **Resultados:** A meta-análise de nove ECRs selecionados, evidenciou o benefício da CST na redução do declínio cognitivo (DMP: 0,50, IC95%: 0,16-0,83) e na melhora da QV (DM: 1,45, IC95% 0,82-2,07). Entretanto, não se observou melhora nas AVDs (DMP: 0,23, IC95%: -0,07-0,52). **Conclusão:** Conclui-se que a CST demonstrou eficácia na redução do declínio cognitivo e na promoção da qualidade de vida

de pacientes com DA leve e moderada. No entanto, os resultados encontrados precisam ser interpretados com cautela, pois a certeza da evidência foi classificada como baixa, em relação ao desfecho cognição.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer; Demência; Cognição; Qualidade de Vida; Atividades Cotidianas; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Context: Cognitive Stimulation Therapy (CST) is a non-pharmacological intervention aimed at enhancing cognition, communication, and the quality of life in individuals with mild to moderate Alzheimer's disease. **Objective:** To evaluate the efficacy of CST for people with mild to moderate Alzheimer's disease in terms of cognition, quality of life, and daily living activities. **Methods:** A systematic review with a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was conducted. The search for studies was carried out in the PubMed, Embase, Cochrane Library, and LILACS databases, with selection via Rayyan software. The risk of bias was assessed using the RoB 2.0 tool, and the quality of evidence through GRADE. **Results:** The meta-analysis of nine selected RCTs showed the benefit of CST in reducing cognitive decline (MD: 0.50, 95% CI: 0.16-0.83) and improving QoL (MD: 1.45, 95% CI 0.82-2.07). However, no improvement was observed in ADLs (MD: 0.23, 95% CI: -0.07-0.52). **Conclusion:** It is concluded that CST has demonstrated efficacy in reducing cognitive decline and enhancing the quality of life in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. However, the findings should be interpreted with caution, as the certainty of the evidence was classified as low in relation to the cognitive outcome.

KEYWORDS: Alzheimer's Disease; Dementia; Cognition; Quality of Life; Activities of Daily Living; Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência, representando cerca de 60 a 80% dos casos. Inicialmente, os transtornos são leves, porém, com a evolução e o agravamento do quadro clínico, ocorre o comprometimento das funções cognitivas e neurológicas. Estimativas globais apontam que 44 milhões de pessoas vivem com DA ou outro tipo de demência^{1,2}. Estudos recentes indicam que a DA pode aumentar de 5,8 milhões para 13,8 milhões de casos até 2050 na América, atingindo um custo de US\$ 818 milhões^{2,3}. Estima-se que a demência no Brasil atinja mais de 1 milhão de pessoas, sendo a taxa de prevalência na população idosa de 5,1% a 17,5%⁴.

O tratamento para DA leve e moderada inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas⁵⁻⁷.

O tratamento farmacológico consiste no uso dos inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs) - donepezila ou galantamina, e rivastigmina – e da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase nos casos de doença moderada a grave^{4,8}.

Os tratamentos farmacológicos não curam a DA, não impedem a progressão da doença e não são apropriados para todos os indivíduos, além de apresentarem efeitos adversos⁹. Em alternativa, vários cientistas vêm estudando terapias não farmacológicas, sendo as terapias psicossociais as mais comuns^{9,10}. Os tratamentos não farmacológicos não alteram a biologia subjacente da doença. Eles são frequentemente usados, visando manter ou melhorar a função cognitiva, qualidade de vida (QV) geral e engajamento, a habilidade para realizar as atividades de vida diária (AVDs), e sintomas comportamentais e psicológicos, como a depressão, apatia, perambulação, distúrbios do sono, agitação e agressão. Os tratamentos não farmacológicos incluem atividade física, exercícios de memória e orientação, música e terapias baseadas na arte^{10,11}.

As intervenções psicossociais podem melhorar ou manter a função cognitiva e a QV autorrelatada^{12,13}. Estudos demonstraram que a terapia de estimulação cognitiva (CST) é uma estratégia de apoio orientada para a funcionalidade, destinada a permitir que os indivíduos com demência leve a moderada permaneçam significativamente envolvidos em suas vidas e apoiam a eficácia clínica da reabilitação cognitiva nos estágios iniciais da DA¹⁴⁻¹⁷. Ao considerar que o tratamento farmacológico padrão não é apropriado para todos e existem terapias alternativas que as pessoas podem acessar⁹. Por outro lado, a CST tem a melhor base de evidências para melhorar alguns dos sintomas cognitivos da demência e melhorar a QV⁹. O atual paradigma de tratamento na DA envolve uma abordagem multifacetada de combinar as abordagens farmacológicas e não farmacológicas para amenizar a perda progressiva de habilidades cognitivas e funcionais¹⁸. Do ponto de vista da saúde pública, as terapias se traduzem em benefícios significativos relacionados à economia¹⁹.

A CST é uma intervenção psicossocial voltada para indivíduos com DA leve a moderada cujo foco é estimular e manter a função cognitiva, bem como promover a integração e a inclusão social por meio de atividades^{14,20}. A CST tem como eixo principal o estímulo dos pontos

positivos de cada indivíduo, por meio de atividades estruturadas de orientação funcional, as quais podem ser adaptadas conforme as necessidades específicas de cada pessoa ou do grupo¹⁴. O tratamento habitual consiste em 14 sessões, com encontros semanais, sendo dois encontros semanais por sete semanas, com duração de 45 minutos^{14,21}. O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia da CST, na cognição, QV e AVD dos pacientes com DA leve a moderada.

MÉTODOS

Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis os estudos com as pessoas de ambos os sexos e que apresentavam diagnóstico de demência e DA leve a moderada. Entretanto, diante da evidência escassa, estudos que avaliaram os participantes com demência também foram incluídos. Considerou-se como DA leve a moderada aquela que preencheu os critérios do DSM-IV²² para a demência utilizando o algoritmo de diagnóstico e a maioria tinha DA.

Intervenção

Foram elegíveis estudos que realizaram a CST em grupo, segundo o Manual de Spector et al. (2006)²³. Foram incluídos os estudos com a CST em grupos. Geralmente os estudos usavam sessões organizadas com acolhimento, exercícios de aquecimento e desenvolvimento de atividades com uso de material destinado à estimulação nas sessões.

Comparadores

A CST foi comparada a tipos de TAU da DA (tratamento farmacológico – inibidores da colinesterase) ou placebo.

Tipos de desfechos avaliados

A eficácia da CST na cognição foi o desfecho primário estudado. Já os desfechos secundários foram QV e Atividade de Vida Diária (AVD). Os principais instrumentos usados para a avaliação do desfecho cognição, foram: Mini-Mental State Examination (MMSE)¹⁶ e Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition Subscale (ADAS-Cog)²⁴. Já a QV foi

avaliada pela escala Quality of Life in Alzheimer’s Disease scale (QoL-AD)²⁵; e a AVD pelas escalas Disability Assessment for Dementia (DAD)²⁶ e ADCS-ADL²⁷, respectivamente. A escolha dos desfechos a serem avaliados nesse estudo foram justificadas com base na literatura científica²⁸.

Tipos de estudos

Foram elegíveis os estudos do tipo: Ensaio Clínico Randomizado (ECR). Não houve restrição do tamanho da amostra do estudo, do tempo de seguimento ou data de publicação. Com relação ao idioma, foram selecionados os estudos que utilizaram o alfabeto latino (romano). Foram excluídos os ensaios clínicos não randomizados, os estudos denominados como revisão de literatura ou revisão integrativa, séries de casos ou relatos de casos e estudos em animais.

Estratégia de busca

As buscas foram realizadas de 20 de março de 2023 a 24 de maio de 2023 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (Via PubMed), Embase, Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram combinados termos controlados específicos de cada base de dados como: MeSH/EMTREE/DeCS: “Alzheimer disease”, “Dementia, Alzheimer” e “Cognitive Stimulation Therapy”, com termos livres referentes à população e à intervenção, por meio de operadores booleanos. Além disso, foi combinado um filtro validado para o delineamento de estudo de interesse nas bases de dados MEDLINE e EMBASE (filtro por estudos randomizados e controlados). As buscas manuais foram realizadas em todas as listas de referências dos estudos elegíveis.

A validação das estratégias de buscas foi realizada por meio da base de dados Epistemonikos, pelo Google Acadêmico e por uma busca manual em listas de referências de revisões sistemáticas prévias e nos estudos elegíveis, com idioma latino. Não houve restrição quanto à data de publicação. As estratégias de busca detalhadas de cada base estão demonstradas no Apêndice A. As referências obtidas por meio das bases de dados foram inseridas no Rayyan²⁹, para a organização das coleções das buscas realizadas nas quatro bases de dados supracitadas.

Após a compilação das buscas em um único documento, este foi inserido no software Rayyan para a remoção das duplicatas e o início do processo de seleção dos estudos a serem incluídos.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada de acordo com os critérios de elegibilidade e dividida em duas fases. Inicialmente, os revisores realizaram a triagem dos estudos, por meio da leitura dos títulos e dos resumos no software Rayyan. No caso de o resumo estar indisponível e o título ser sugestivo de inclusão, o artigo passou para a segunda etapa de leitura de textos completos. A mesma conduta foi adotada para as incertezas, quando o resumo ou o título não forneceram todas as informações necessárias para preencher os critérios de inclusão. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados para a elegibilidade, e para os estudos excluídos houve uma justificativa para a não inclusão. Todo o processo de seleção foi realizado por dois pares de revisores independentes, por meio do software Rayyan. Quando as discordâncias não foram resolvidas em consenso pelos dois revisores, o parecer de um terceiro revisor foi solicitado para a decisão final.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada por meio de um formulário padronizado no Microsoft Excel elaborado para esta revisão. Dois revisores fizeram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso. Quando necessário, um terceiro revisor solucionou as discordâncias. Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autor, ano de publicação, características do estudo (desenho do estudo, país onde o estudo foi conduzido, tamanho da amostra, tempo de seguimento, fontes de financiamento); características da amostra (média de idade, percentual de homens e mulheres, condição de saúde da população de interesse (identificaram outras características relevantes em relação à população da pergunta de pesquisa); características das intervenções (CST) e comparadores (TAU para DA), posologia (frequência, dose, tempo de tratamento, via de administração), uso de terapias coadjuvantes (identificaram outras características relevantes em relação à intervenção da pergunta de pesquisa); desfechos avaliados (número de participantes avaliados em cada tempo de seguimento para o desfecho primário de interesse (cognição), desfechos

secundários (QV e AVDs).

Para a extração de dados de estudos primários, foram priorizados os dados referentes à média e ao desvio-padrão para os desfechos contínuos dos instrumentos que avaliaram a cognição (desfecho primário), QV e AVD (desfechos secundários). Preferencialmente, foram extraídos dados da linha de base e após a intervenção entre os grupos que receberam a intervenção da CST e o grupo controle (TAU). Quando os resultados (média e desvio-padrão) não estavam disponíveis, foi realizada a conversão a partir da calculadora padronizada da Cochrane. O software Web Plot Digitizer³⁰ foi usado para a extração de dados por aproximação das medidas, quando os dados foram apresentados em figuras. A conversão de medidas foi realizada no software Review Manager³¹.

Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada por pares de autores independentes, usando a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane³². Nesse instrumento o risco de viés foi avaliado por meio de cinco domínios: processo de randomização (D1), desvios das intervenções pretendidas (D2), dados incompletos do desfecho (D3), mensuração do desfecho (D4) e seleção do resultado relatado (D5). No estudo em questão avaliou-se o risco de viés apenas do desfecho primário, cognição.

Medidas sumárias e síntese de resultados

Foram apresentadas as tabelas de características dos estudos e as características das intervenções. Para cada estudo incluído, calculou-se o efeito de tratamento e seus respectivos intervalos de confiança a 95%. Para os desfechos contínuos, utilizou-se a diferença média ou diferença média padronizada (em casos de desfechos avaliados por escalas diferentes). Os dados foram combinados (quando possível) de forma quantitativa a partir de meta-análises usando o modelo de efeitos aleatórios. As análises foram conduzidas no software Review Manager versão 5.4³¹. As análises foram agrupadas por semelhança das intervenções, comparadores e por tempo de seguimento. A avaliação da heterogeneidade estatística foi analisada por meio da inspeção visual dos intervalos de confiança de 95% (IC95%) nos gráficos de floresta, assim como o teste do Chi2 e a medida estatística do I2. Na meta-análise do desfecho

cognição e AVD foram utilizadas a Diferença de Média Padronizada (DMP). No desfecho QV foi usada a Diferença de Média (DM), foram analisados os resultados de uma única escala (QoL-AD). Foi feito um ranqueamento das escalas para não repetir os estudos, sendo priorizado o questionário ADAS-Cog e o MMSE em seguida. Incluiu-se apenas uma escala por estudo, primeiro ADAS-Cog, e os estudos que só tinham MMSE, excluindo as demais escalas.

Certeza no conjunto final da evidência

A certeza no conjunto final da evidência foi avaliada para cada desfecho em cada comparação, usando a abordagem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)³³. A certeza da evidência foi classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa e muito baixa. Os critérios avaliados para o rebaixamento da certeza da evidência foram: análise do risco de viés, evidência indireta, imprecisão, inconsistência e viés de publicação. O resultado da análise da certeza no conjunto final da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro para o desfecho primário cognição.

RESULTADOS

A busca da literatura científica nas bases de dados identificou um total de 692 registros, sendo 111 na MEDLINE (Via PubMed), 46 na Embase, 516 na Cochrane e 19 na LILACS. Na primeira rodada de análise, 129 publicações foram excluídas como duplicatas no *software Rayyan*. Dessa forma, 563 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos, das quais 52 foram selecionadas para a leitura completa dos textos. Por fim, nove ECR foram incluídos, sendo excluídos cinco estudos de RS (com e sem meta-análise), 14 artigos com outro tipo de delineamento, 17 com outro tipo de intervenção (sem ser CST em grupo) e sete com outro tipo de comparador ou população. O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado no Apêndice B. Por sua vez, a lista de estudos excluídos após a leitura do texto completo com as respectivas justificativas para a exclusão pode ser conferida no Apêndice C.

Características dos estudos incluídos

A maioria dos estudos selecionados foi desenvolvida no Reino Unido (n = 4), seguido pela Itália (n = 2), Turquia (n = 1) e Brasil (n = 1). Todos os artigos foram publicados em inglês. O total da

amostra incluída nos estudos selecionados foi de 923 participantes, sendo que o tamanho da amostra variou de 30 a 236 indivíduos. De modo geral, a maioria dos estudos manteve o equilíbrio em relação às características da intervenção entre os grupos que receberam a CST (intervenção) e aqueles que foram submetidos ao TAU para a DA e/ou demência leve a moderada (comparador). Mais informações sobre as características dos estudos incluídos podem ser observadas no **Quadro 1**.

Os estudos foram realizados em diferentes contextos, tais como: casas de repouso (n = 5); centros comunitários e lares residenciais (n=3) e ambulatório (n=1) (**Quadro 2**). Em relação ao tempo e a frequência das sessões, em sete estudos, a CST foi realizada conforme o manual proposto por Spector et al. (2003)²¹ sendo sete semanas, com duas sessões de 45 minutos por semana. Diferente disso, Orrell et al. (2014)³⁹ usaram 24 sessões de CST, sendo uma vez por semana. O estudo com maior número e tempo de sessões de CST foi o de Mapelli et al. (2013)⁴⁰, sendo oito semanas com cinco sessões semanais (40 no total) de 60 minutos. Em relação ao grupo comparador, foi usado o TAU, tratamento farmacológico contra DA e demência (n=6), grupo de controle ativo (n = 2) e lista de espera (n=1). O desfecho primário, cognição, foi avaliado em todos os estudos selecionados. Em relação aos desfechos secundários, a QV foi avaliada em oito estudos, apenas Mapelli et al. (2013)⁴⁰ não analisaram o efeito da CST na QV. Mais da metade dos estudos (n = 6) selecionados avaliaram a AVDs juntamente com a cognição e/ou QV. Após a análise dos resultados, verificaram-se que os estudos incluídos não reportaram sobre o financiamento do uso da CST no tratamento da DA leve a moderada.

Quadro 1. Caracterização dos estudos selecionados referente ao uso da CST no tratamento de demência e DA leve e moderada.

Autor, ano	País	Nº de participantes	Características da população	Contexto	Profissionais	Alternativas comparadas	Frequência e duração
Carbone et al. ³⁴ , 2021	Itália	225	Demência leve a moderada	Casas de repouso	Dois co-facilitadores sendo um psicólogo	CST e controle ativo	14 sessões (duas por semana) 45 minutos
Marinho et al. ³⁵ , 2020	Brasil	47	Demência leve a moderada	Ambulatório	Pesquisadoras	CST e TAU	14 sessões (duas por semana) 45 minutos
Lok et al. ³⁶ , 2019	Turquia	60	Alzheimer leve e moderado	Comunidade	Enfermeiro	CST e TAU	14 sessões (duas por semana) 45 minutos
Capotosto et al. ³⁷ , 2017	Itália	39	DA, vascular ou misto	Casas de repouso	Terapeuta e avaliador	CST e controle ativo	14 sessões (duas por semana) 45 minutos
Cove et al. ³⁸ , 2014	Reino Unido	68	Demência leve a moderada	Comunidade	Não deixou claro	CST e lista de espera	14 sessões (uma por semana) 45 minutos
Orrell et al. ³⁹ , 2014	Reino Unido	236	Demência leve a moderada	Casa de repouso e Centros comunitários	Facilitadores	CST manutenção e TAU	24 sessões (uma por semana) 45 minutos
Mapelli et al. ⁴⁰ , 2013	Itália	30	Pacientes com demência leve a moderada	Casas de repouso	NI	CST e TAU	40 sessões (cinco por semana) 60 minutos
Yamanaka et al. ⁴¹ , 2013	Reino Unido	56	Pacientes com demência leve a moderada	Lares residenciais e casa de repouso	NI	CST e TAU	14 sessões (cinco por semana) 45 minutos
Spector et al. ²¹ , 2003	Reino Unido	201	Idosos com demência	Centros de referência e lares residenciais	Terapeuta e avaliador	CST e TAU	14 sessões (cinco por semana) 45 minutos

Fonte: Os autores.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Na avaliação do risco de viés, o grupo com a intervenção CST foi o experimento e os grupos com TAU e controle ativo, o comparador (Figura 1). Dos nove ECR selecionados, três^{35,38,39} apresentaram “baixo risco” de viés geral. Todos os demais estudos apresentaram “alguma preocupação” em relação ao risco de viés, sendo o viés de seleção dos dados reportados (D5), o mais relatado em virtude de os estudos não possuírem plano de análise pré-especificado. A seguir, destaca-se o viés de mensuração do desfecho (D4), sendo avaliado pela falta de informação sobre o cegamento dos avaliadores. No desvio das intervenções pretendidas (D2), observou-se que os estudos de Mapelli et al. (2013)⁴⁰, Lok et al. (2020)³⁶ e Yamanaka et al. (2013)⁴¹ tiveram algumas preocupações devido à possibilidade do conhecimento das intervenções do estudo, e essa fragilidade pode ter influenciado no processo de avaliação. Por fim, apenas dois estudos^{37,40} observaram “alguma preocupação” para a randomização (D1), por falta de informação do processo.

Figura 1. Avaliação do risco de viés pela ferramenta ROB-2.

Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Lok, 2020	CST	Tratamento Padrão	Cognição	+	!	+	!	!	!	+ Baixo risco
Cove, 2014	CST	Tratamento padrão	Cognição	+	+	+	+	!	+	! Algumas preocupações
Orell, 2014	CST	Tratamento padrão	Cognição	+	+	+	+	+	+	- Alto risco
Marinho, 2001	CST	Tratamento Padrão	Cognição	+	+	+	+	+	+	D1 Processo de randomização
Carbone, 2021	CST	Tratamento Padrão	Cognição	+	+	+	+	!	!	D2 Desvios das intervenções pretendidas
Mapelli, 2013	CST	Controle ativo	Cognição	!	!	+	+	!	!	D3 Dados faltantes do desfecho
Yamanaka, 2013	CST	Tratamento Padrão	Cognição	+	!	+	!	+	!	D4 Mensuração do desfecho
Spector, 2003	CST	Tratamento Padrão	Cognição	+	+	+	!	!	!	D5 Seleção do resultado reportado
Capotosto, 2016	CST	Controle ativo	Cognição	!	+	+	!	+	!	

Fonte: os autores.

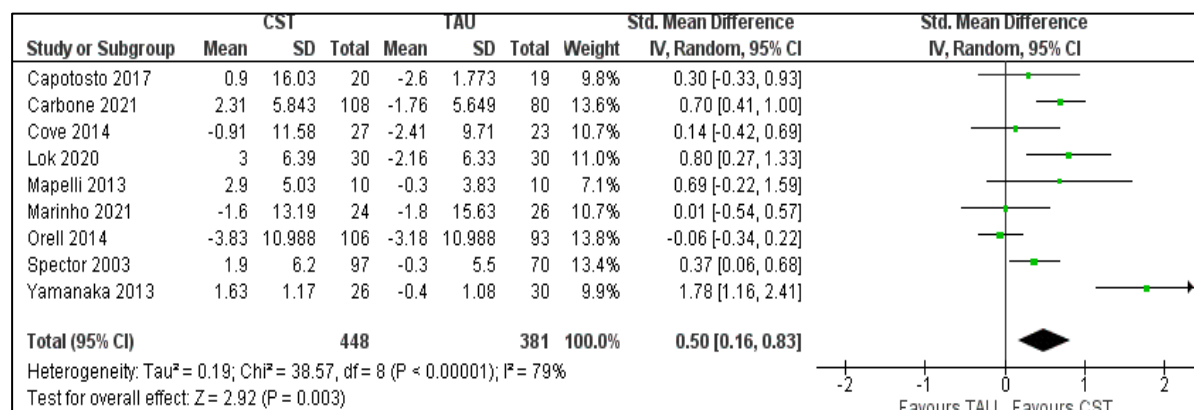
Síntese de resultados dos desfechos primários

Cognição

A função cognitiva foi avaliada por diferentes escalas, sendo que a maioria dos estudos incluiu mais de uma medida para avaliar a cognição, sendo que seis estudos utilizaram a escala ADAS-Cog e oito estudos a escala MMSE. Em cinco dos nove estudos selecionados, a descrição dos resultados apontou para uma melhora da função cognitiva nos grupos que tiveram a intervenção da CST (Tabela 3). Percebe-se que houve uma variação na quantificação e tipo de melhora que a CST pode proporcionar na cognição, dependendo da casuística do estudo e do tipo de instrumento que avalia a cognição.

Os resultados da meta-análise evidenciaram que houve uma redução da velocidade do declínio cognitivo de 0,50 favorável ao tratamento da CST em relação ao placebo (0,50, IC95%: 0,16 a 0,83), e uma heterogeneidade elevada, com valor de i^2 igual a 79%, o que confirma inconsistência nos resultados (Figura 2).

Figura 2. Efeito da CST versus TAU na cognição de pessoas com DA.



CST: *Cognitive Stimulation Therapy*; TAU: *Treatment as usual*. **Fonte:** os autores.

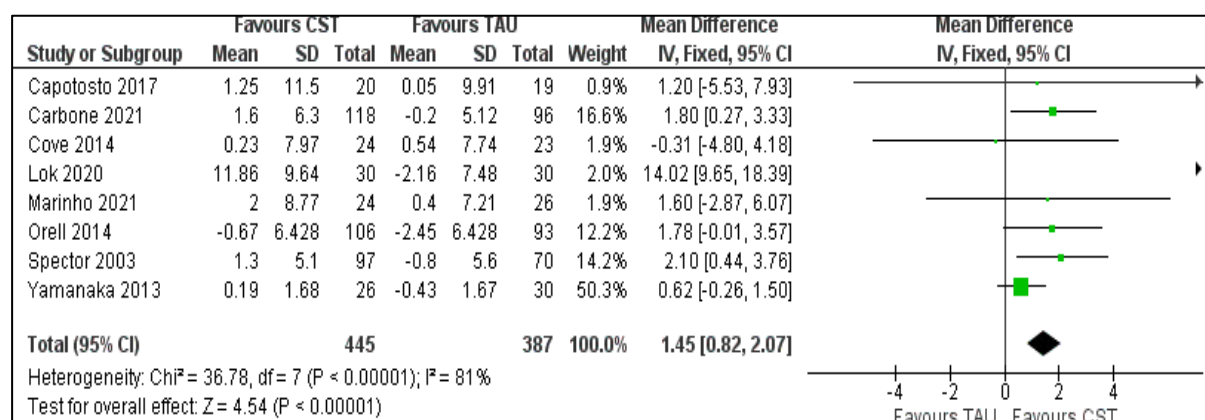
Qualidade de vida

O desfecho da QV foi analisado em sete estudos. Dois terços dos estudos selecionados (66,66%) confirmaram em seus resultados que o grupo de pessoas com DA e ou demência que fizeram tratamento com a CST tiveram melhora na QV. Principalmente, aumento da pontuação do

instrumento QoL-AD^{21,34,36,37,39}. O QoL-AD é um instrumento com 13 itens, com questões que avaliam os aspectos da área da saúde física, energia, relações sociais e prazer de vida. Quanto mais alta a pontuação, melhor a avaliação da QV. Spector et al. (2003)²¹ verificaram uma melhora da QV das pessoas com demência.

Ainda com relação a QV, a meta-análise foi realizada apenas com os dados do QoL-AD, por isso utilizou-se a diferença de média e os seus respectivos desvios-padrão. De acordo com a avaliação da figura 3, a interpretação geral mostra que os grupos em uso da CST aumentaram em 1,45 (IC95% 0,82 - 2,07) (p < 0,001) a pontuação do questionário, ou seja, houve melhora na avaliação da QV.

Figura 3: Efeito da CST versus TAU na QV de pessoas com DA.

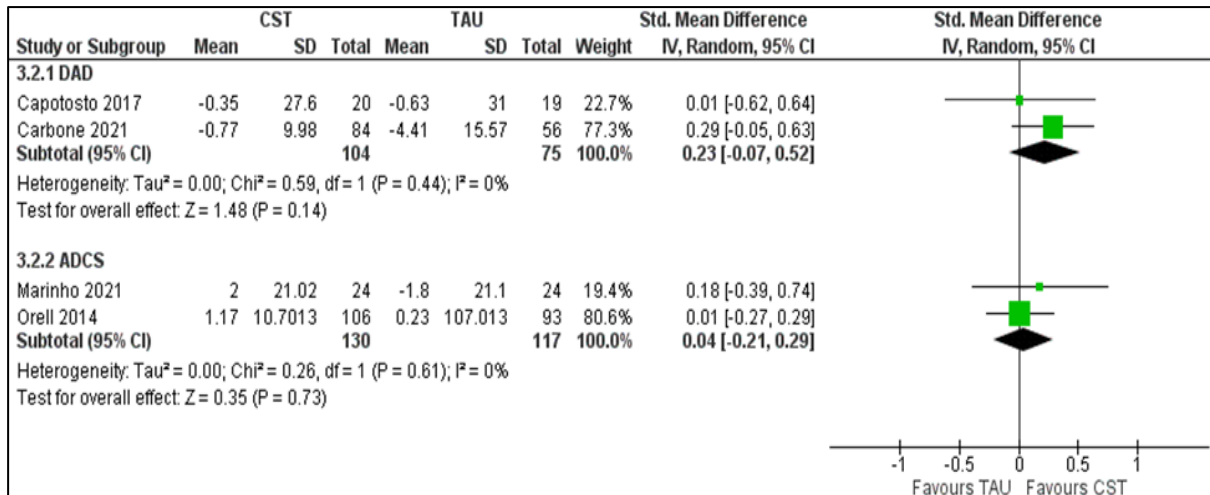


CST: *Cognitive Stimulation Therapy*; TAU: *Treatment as usual*. **Fonte:** os autores.

Atividade de vida diária

Na avaliação das AVDs, apenas Orrell et al. (2014)³⁹ e Marinho et al. (2021)³⁵ afirmaram que houve melhora no desempenho de atividades do cotidiano após o tratamento com CST (Figura 4). Tanto na avaliação do DAD^{34,37} quanto no ADCS^{39,40} não foi significativa a melhora na avaliação das AVDs nos grupos de intervenção da CST. Em todos os estudos analisados passaram pela linha de nulidade do tamanho do efeito.

Figura 4: Efeito da CST versus TAU nas AVDs de pessoas com DA.



CST: Cognitive Stimulation Therapy; TAU: Treatment as usual. Fonte: os autores.

Na avaliação da certeza no conjunto final da evidência incorporaram-se as avaliações segundo a metodologia GRADE (Quadro 2) para uma futura consideração em julgamentos clínicos. A certeza das evidências relativas aos efeitos do tratamento da CST foi classificada como baixa, em relação ao desfecho cognição. Durante a avaliação, e utilizando o sistema GRADE, observou-se que pelo menos um ensaio clínico apresentou alto risco de viés, conforme identificado pela ferramenta Cochrane RoB 2.0. Parece plausível que, neste estudo, a avaliação dos desfechos não tenha sido realizada de forma cega pelos avaliadores. Além disso, ao avaliar outros critérios, observou-se que vários ECRs tinham domínios com algumas preocupações em relação à qualidade metodológica. A heterogeneidade entre os resultados dos estudos foi considerada importante com o índice de 79%. É relevante notar que, embora a heterogeneidade tenha excedido 75%, apenas um estudo não apresentou sobreposição dos Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%), enquanto a maioria das estimativas pontuais apresentaram diferenças.

Quadro 2. Avaliação da certeza no conjunto final da evidência (GRADE).

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CST	TAU	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certeza	Importância
Cognição (seguimento: média 7 semanas; avaliado com: ADAS-Cog e MMSE)												
9	ECRs	Grave ^a	Grave ^b	Não grave	Não grave	Nenhum	448	381	—	SMD 0,5 SD mais alto [0,16 mais alto; 0,83 mais alto] IC95%	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Nota: CST = Terapia de Estimulação Cognitiva; TAU = Tratamento Padrão; IC95% = Intervalo de confiança de 95%; SMD = Standardised mean difference.

DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados identificou 692 registros, dos quais 563 foram avaliados após a exclusão de duplicatas. Em seguida, realizou-se a triagem de títulos e resumos, restando 52 estudos para a leitura completa. Nove ECRs foram selecionados nessa etapa e incluídos no estudo, totalizando 962 participantes, principalmente do Reino Unido e da Itália. A amostra variou de 30 a 236 indivíduos por estudo. A maioria dos estudos manteve um equilíbrio entre os grupos de CST e os submetidos ao TAU para a DA leve a moderada. Os estudos foram conduzidos em diversos contextos, como: casas de repouso, centros comunitários, lares residenciais e ambulatórios. A maioria seguiu o manual proposto por Spector et al. (2006)²³, com duas sessões de 45 minutos por semana, durante sete semanas. Entretanto, houve variações, como o estudo de Orrell et al. (2014)³⁹ com 24 sessões uma vez por semana e o de Mapelli et al. (2013)⁴⁰ com oito semanas e cinco sessões semanais de 60 minutos, totalizando 40 sessões. Os grupos comparadores foram TAU (tratamento farmacológico para DA), grupo de controle ativo.

O desfecho primário, cognição, foi avaliado em todos os estudos, enquanto a QV foi avaliada em oito deles, com exceção para o estudo de Mapelli et al. (2013)⁴⁰. Além disso, mais da metade dos estudos avaliaram as AVDs juntamente com a cognição e/ou QV. Ao avaliar o risco de viés, identificou-se que dois estudos apresentaram "baixo risco" geral, enquanto os demais estudos levantaram "algumas preocupações". Na avaliação do conjunto das evidências com base na ferramenta GRADE, a certeza dos efeitos da CST sobre a cognição foi considerada baixa. Com isso, essas considerações foram cruciais para a avaliação e a interpretação cuidadosa dos resultados deste estudo, ao generalizar as conclusões para a prática clínica.

A função cognitiva foi avaliada em diversos estudos usando diferentes escalas, sendo a ADAS-Cog e MMSE as mais comuns, que foram combinadas utilizando a Diferença Média Padronizada (SMD). Cinco dos nove estudos demonstraram uma melhora na função cognitiva. No entanto, apenas um estudo³⁴ observou melhora a curto e longo prazo. Nesse caso, a melhora envolveu tanto a função da memória como a de linguagem. Esse achado indica que, para além da memória a CST pode contribuir em outros aspectos da cognição, e com isso, impactar na

QV dos pacientes. Similar ao resultado deste estudo, Kueper et al. (2018)⁴² também constataram que a CST com uso de atividades básicas e simples, como a evocação e o reconhecimento de palavras, pode impactar a pontuação em escalas específicas, como a ADAS-Cog, em idosos com DA.

Vale salientar também que, sete estudos (78 %) avaliaram a QV, utilizando a escala QoL-AD como instrumento de avaliação, e revelou que dois terços dos estudos confirmaram que o tratamento com a CST teve um impacto positivo. De modo notável, o estudo de Spector et al. (2003)²¹ observou melhoras significativas na QV de pacientes com DA. Assim também, conforme os desfechos avaliados sobre cognição e QV, é possível inferir que a CST tem o potencial de exercer um impacto positivo em diferentes aspectos da cognição, o que, por sua vez, pode repercutir em aspectos substanciais da funcionalidade dos pacientes com DA. Recentemente, a conclusão de um estudo indicou que a CST, quando combinada com o tratamento farmacológico, contribuiu para suprir a lacuna nos tratamentos de pessoas com DA em estágios leves e moderados. Além disso, o estudo apontou a CST como uma abordagem inovadora para ser combinada aos recursos farmacológicos antidemência.

Interessantemente, neste estudo, os grupos que receberam CST no desfecho QV, apresentaram um aumento médio de 1,45 na pontuação do questionário. Logo, percebe-se que o aumento indicou uma melhora pontual e importante para a condição DA. Talvez, esse índice de importância esteja mais associado a crescente demanda por programas de suporte para as pessoas com demência em estágio leve a moderado, como afirmou uma pesquisa realizada em 201¹⁴. No contexto brasileiro, uma diretriz⁴³ associa o emprego de atividades amplamente categorizadas como psicossociais, estimulando as atividades significativas para os portadores de demência por DA, como eficazes na redução do declínio funcional. Na mesma linha, o relatório da NICE²⁰, recomenda a utilização da CST em grupo como intervenção para os indivíduos que apresentam demência leve a moderada. Acredita-se que a CST possa desempenhar um papel no retardamento ou interrupção da progressão da doença⁴⁴. Sob o ponto de vista de Reis et al. (2022)⁵, a terapia farmacológica, por si só, não é suficiente, sendo necessárias mais terapias adicionais para otimizar o tratamento do paciente com DA.

Ao final, é importante notar que, na análise geral, houve uma notável heterogeneidade nos resultados combinados deste estudo, como evidenciado pelo elevado valor de I^2 que atingiu 79%. Isso sugere que os estudos incluídos na meta-análise podem variar consideravelmente em seus resultados, indicando a presença de fatores que afetam a consistência dos efeitos observados. Apesar da avaliação estatística da heterogeneidade identificada na análise apresentar inconsistência, quando se considera o contexto geral do estudo, pode-se verificar a diferença clínica com possibilidade de modificações para os pacientes, considerando a gravidade da DA. Entretanto, é necessário conduzir um maior número de estudos para avaliar a eficácia da CST, ou seja, ECRs robustos e com maior poder estatístico, ECRs com outros follow up de pacientes avaliados conforme o protocolo padrão de 14 sessões, e que incluam avaliações da função motora.

Os estudos de Marinho et al. (2021)³⁵ e Spector et al. (2003)²¹ investigaram a eficácia da CST e outros desfechos relacionados a QV dos portadores de DA, e Carbone et al⁴³ avaliaram apenas a eficácia da CST a curto e longo prazo. Isso indica uma lacuna na pesquisa existente sobre a CST. Os estudos futuros poderiam avaliar os aspectos como: 1) adaptação das atividades ao nível de habilidade de cada indivíduo; 2) qualidade da supervisão durante as sessões de estimulação cognitiva; 3) critérios para a seleção adequada dos participantes; 4) prevenção de situações que possam causar estresse ou desconforto na sessão.

A avaliação dos riscos de eventos adversos (segurança) não foi realizada por ausência dessa informação nos estudos selecionados pela busca. Além disso, a meta-análise realizada por Woods et.al³⁶ relatou que nenhum efeito negativo foi reportado para a CST. A segurança também pode estar relacionada ao treinamento e à competência dos profissionais que conduzem a CST.

Reconhece-se a existência das seguintes limitações deste estudo: a) os estudos selecionados apresentaram diferenças significativas em relação à metodologia, o que pode ter impactado a validade interna do estudo; b) alguns estudos apresentaram relatórios deficientes sobre o cegamento e randomização; c) a análise realizada, embora tenha oferecido uma visão ampla sobre a eficácia e a relevância da CST na cognição, nas AVDs e na QV, a qualidade dos estudos incluídos foi baixa.

Ademais, este estudo não avaliou a presença de riscos de eventos adversos (segurança) no uso da CST. Todos esses fatores podem ter exercido influência sobre os resultados obtidos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a CST mostrou-se eficaz na redução do declínio cognitivo e na QV de pacientes com DA e demência. Não foi identificada uma melhora quanto às AVDs após as sessões da CST quando comparada ao grupo controle, nos estudos analisados. Os resultados encontrados precisam ser interpretados com cautela, pois a certeza das evidências relativas aos efeitos do tratamento da CST foi classificada como baixa, em relação ao desfecho primário cognição.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

AGRADECIMENTO

O nosso sincero agradecimento é direcionado a todos os integrantes da equipe do hospital Alemão Oswaldo Cruz, incluindo a coordenadora, professores e demais funcionários, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe do ministério da saúde (MS), cuja parceria foi fundamental para o chegarmos até aqui.

REFERÊNCIAS

1. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018 Jan 19;25(1):59–70.
2. Alzheimer's News Today. Alzheimer's Disease Statistics. BioNews [Internet]. 2022 [cited 2023 Dec 9]; Available from: <https://alzheimersnewstoday.com/alzheimers-disease-statistics>
3. Zhang XSJWYZW. Efficacy of galantamine in treatment of Alzheimer's disease: an update meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(4):7423–30.
4. César-Freitas KG, Suemoto CK, Power MC, Brucki SMD, Nitrini R. Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2022 Apr 2;18(4):581–90.
5. Reis SP, Marques MLDG, Marques CCDG. Diagnóstico e tratamento da doença de alzheimer /

- Diagnosis and treatment of alzheimer’s disease. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022 Apr 5;5(2):5951–63.
6. 2023 Alzheimer’s disease facts and figures. *Alzheimer’s & Dementia*. 2023 Apr 14;19(4):1598–695.
 7. Santos Cardoso AM, Mainardo Rodrigues Bezerra L, Cardozo Lima C, Rodrigues Bezerra IM, Pereira Júnior JL, Porto Torres JG. Perspectivas atuais da terapia anti-amiloide para a Doença de Alzheimer. *Revista Neurociências*. 2022 Aug 16;30:1–16.
 8. Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Memantina para doença de Alzheimer [Internet]. Brasília; 2017 [cited 2023 Dec 9]. Available from: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_memantina_Doenca-deAlzheimer_310_FINAL.pdf
 9. UCL - University College London. International Cognitive Stimulation Therapy (CST) Centre [Internet]. UCL. 2023 [cited 2023 Dec 9]. Available from: <https://www.ucl.ac.uk/international-cognitive-stimulation-therapy/international-cognitive-stimulation-therapy-cst-centre>
 10. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, et al. Psychosocial interventions for Alzheimer’s disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2018 Dec 7;18(1):175.
 11. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, et al. Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia. *Ann Intern Med*. 2019 Nov 5;171(9):633.
 12. Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*. 1982 Jun 29;140(6):566–72.
 13. Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms. *Am Fam Physician*. 2017;95(12):771–8.
 14. Yuill N, Hollis V. A Systematic Review of Cognitive Stimulation Therapy for Older Adults with Mild to Moderate Dementia: An Occupational Therapy Perspective. *Occup Ther Int*. 2011 Dec 21;18(4):163–86.
 15. Fagundes Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the Clinical Dementia Rating Scale for the Detection and Staging of Dementia in Brazilian Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Jul;21(3):210–7.
 16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state.” *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189–98.
 17. Clare L, Linden DEJ, Woods RT, Whitaker R, Evans SJ, Parkinson CH, et al. Goal-Oriented Cognitive Rehabilitation for People With Early-Stage Alzheimer Disease: A Single-Blind Randomized Controlled Trial of Clinical Efficacy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2010 Oct;18(10):928–39.

18. Atri A. The Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America*. 2019 Mar;103(2):263–93.
19. Zippenfening H, Almăjan Guță B, Gaită D. The efficiency of complex programs, supervised using a cognitive and motor method in Alzheimer dementia patients. . *Sport & Society* [Internet]. 2015 [cited 2023 Dec 9]; Available from: <https://web.s.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=15822168&AN=116746522&h=41u77FnFwvKFXOnbxi07I9XaiOZwIVSAeXu%2bT2yswJqN19wXQaQX6VZJXuVBfBkNFRDTSoxdPfonehims2Iv%2fQ%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d15822168%26AN%3d116746522>
20. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NICE Guideline No. 97). [Internet]. NICE Guidance. 2018 [cited 2023 May 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>
21. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2003 Sep 1;183(SEPT.):248–54.
22. APA. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Vol. 4. Washington: APA.; 1994.
23. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Orrell M. Making a Difference: An Evidence Based Group Programme to Offer Cognitive Stimulation Therapy (CST) to People With Dementia. . London: Hawker Publications; 2006.
24. Schultz RR, Siviero MO, Bertolucci PHF. The cognitive subscale of the “Alzheimer’s Disease Assessment Scale” in a Brazilian sample. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2001 Oct;34(10):1295–302.
25. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing Quality of Life in Older Adults With Cognitive Impairment. *Psychosom Med*. 2002 May;64(3):510–9.
26. Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a Functional Measure for Persons With Alzheimer’s Disease: The Disability Assessment for Dementia. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1999 Sep 1;53(5):471–81.
27. Cintra FCM da C, Cintra MTG, Nicolato R, Bertola L, Ávila RT, Malloy-Diniz LF, et al. Functional decline in the elderly with MCI: Cultural adaptation of the ADCS-ADL scale. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Jul;63(7):590–9.
28. Woods B, Rai HK, Elliott E, Aguirre E, Orrell M, Spector A. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023 Jan 31;2023(1).
29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for

- systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
30. Rohatgi A. WebPlotDigitizer [Software] [Internet]. Pacifica, California: Ankit Rohatgi. 2022 [cited 2023 Dec 9]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/citation.html>
 31. Cochrane Collaboration. Review manager (RevMan) [Software]. Version 5.4.1. . Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. 2020.
 32. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;489.
 33. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
 34. Carbone E, Gardini S, Pastore M, Piras F, Vincenzi M, Borella E. Cognitive Stimulation Therapy for Older Adults with Mild-to-Moderate Dementia in Italy: Effects on Cognitive Functioning, and on Emotional and Neuropsychiatric Symptoms. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. 2021;76(9):1700–10.
 35. Marinho V, Bertrand E, Naylor R, Bomilcar I, Laks J, Spector A, et al. Cognitive stimulation therapy for people with dementia in Brazil (CST-Brasil): Results from a single blind randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021 Feb 11;36(2):286–93.
 36. Lok N, Buldukoglu K, Barcin E. Effects of the cognitive stimulation therapy based on Roy’s adaptation model on Alzheimer’s patients’ cognitive functions, coping-adaptation skills, and quality of life: A randomized controlled trial. *Perspect Psychiatr Care*. 2020 Jul 1;56(3):581–92.
 37. Capotosto E, Belacchi C, Gardini S, Faggian S, Piras F, Mantoan V, et al. Cognitive stimulation therapy in the Italian context: its efficacy in cognitive and non-cognitive measures in older adults with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Mar 1;32(3):331–40.
 38. Cove J, Jacobi N, Donovan H, Orrell M, Stott J, Spector A. Effectiveness of weekly cognitive stimulation therapy for people with dementia and the additional impact of enhancing cognitive stimulation therapy with a carer training program. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 11;9:2143–50.
 39. Orrell M, Aguirre E, Spector A, Hoare Z, Woods RT, Streater A, et al. Maintenance cognitive stimulation therapy for dementia: Single-blind, multicentre, pragmatic randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 2014;204(6):454–61.
 40. Mapelli D, Di Rosa E, Nocita R, Sava D. Cognitive Stimulation in Patients with Dementia: Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Aug 29;3(1):263–71.
 41. Yamanaka K, Kawano Y, Noguchi D, Nakaaki S, Watanabe N, Amano T, et al. Effects of cognitive stimulation therapy Japanese version (CST-J) for people with dementia: A single-blind, controlled clinical trial. *Aging Ment Health*. 2013;17(5):579–86.
 42. Kueper JK, Speechley M, Montero-Odasso M. The Alzheimer’s Disease Assessment Scale–

- Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 2018 Apr 24;63(2):423–44.
43. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer [Internet]. Brasília; 2017 [cited 2023 Dec 9]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>
 44. Alzheimer’s Association. Alzheimer’s disease facts and figures. Special Report: Race, Ethnicity and Alzheimer’s in America. *Alzheimers & Dementia* [Internet]. 2021 [cited 2023 Sep 24];17(3). Available from: <https://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures-2021.pdf>

ANEXOS/ APÊNDICES

Apêndice A - Estratégia de busca realizada nas bases de dados.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca completa	Número de referências
EMBASE (22/05/23)	<p>'alzheimer disease'/exp OR 'alzheimer disease' OR 'alzheimer disease':ab,ti OR 'alzheimer's disease':ab,ti OR 'alzheimer disease':ab,ti OR 'alzheimer demen- tia':ab,ti OR 'alzheimer fibrillary change':ab,ti OR 'alzheimer fibrillary lesion':ab,ti OR 'alzheimer neurofibrillary change':ab,ti OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration':ab,ti OR 'alzheimer neuron degeneration':ab,ti OR 'alzheimer perusini disease':ab,ti OR 'alzheimer sclerosis':ab,ti OR 'alzheimer syndro- me':ab,ti OR 'alzheimer's disease':ab,ti OR 'alzheimer's disease':ab,ti OR 'alzheimer's disease':ab,ti OR 'cortical sclerosis, diffuse':ab,ti OR 'dementia, alzheimer':ab,ti OR 'diffuse cortical sclerosis':ab,ti OR 'late onset alzheimer disease':ab,ti OR 'alzheimer disease':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>'cognitive stimulation therapy':ab,ti OR 'therapy, cognitive stimulation':ab,ti OR 'cognitive stimulation therapies':ab,ti OR 'therapies, cognitive stimulation':ab,ti OR cst':ab,ti</p> <p>AND</p> <p>('meta-analysis (topic)/exp OR 'meta-analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))) OR ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participan OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volun- teers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'ran- domised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND ran- dom*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonran- dom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p>	<p>46</p>

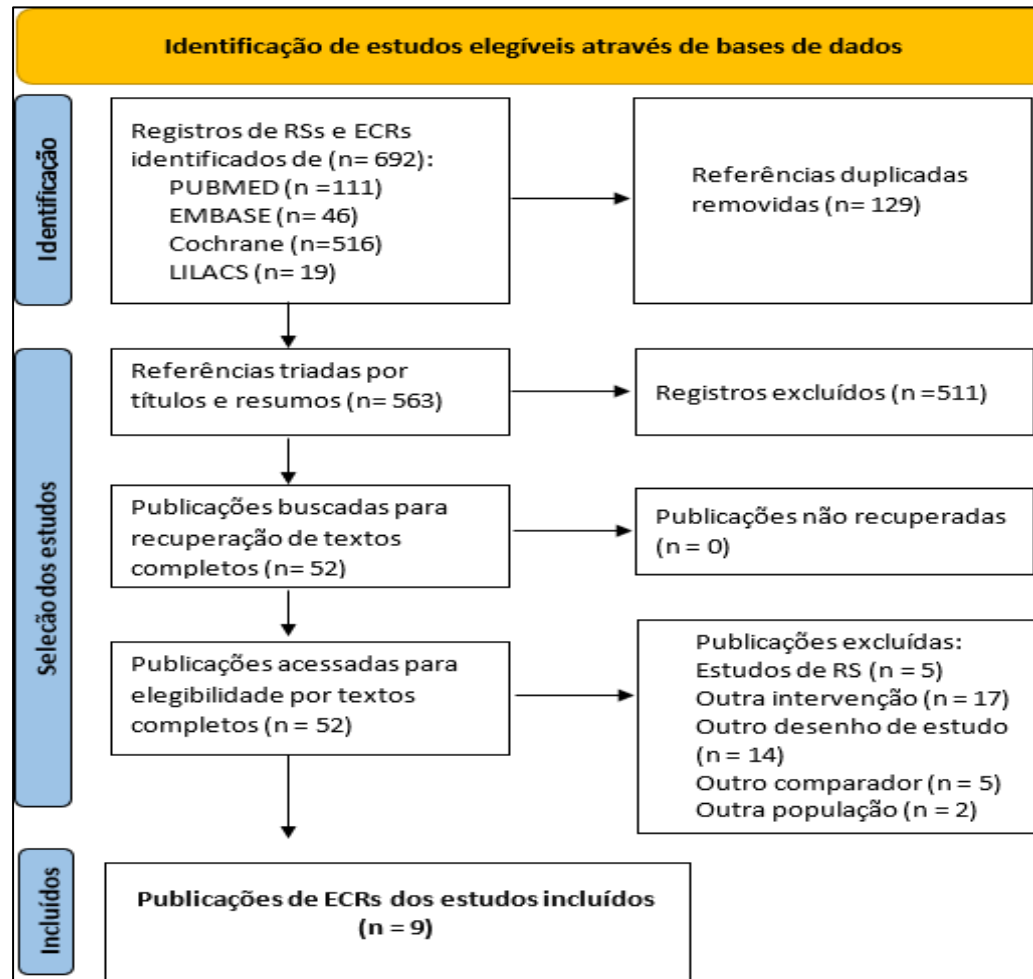
Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca completa	Número de referências
PUBMED (22/05/23)	"Alzheimer Disease"[Mesh] OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR (Alzheimer Dementia[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Dementias[Title/Abstract]) OR (Dementia, Alzheimer[Title/Abstract]) OR (Alzheimer's Disease[Title/Abstract]) OR (Dementia, Senile[Title/Abstract]) OR (Senile Dementia[Title/Abstract]) OR (Dementia, Alzheimer Type[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Type Dementia[Title/Abstract]) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD[Title/Abstract])) OR (Dementia, Alzheimer Type Dementia (ATD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Type Senile Dementia[Title/Abstract]) OR (Primary Senile Degenerative Dementia[Title/Abstract]) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Sclerosis[Title/Abstract]) OR (Sclerosis, Alzheimer[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Syndrome[Title/Abstract]) OR (Alzheimer's Diseases[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Diseases[Title/Abstract]) OR (Alzheimers Diseases[Title/Abstract]) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type[Title/Abstract]) OR (Acute Confusional Senile Dementia[Title/Abstract]) OR (Senile Dementia Acute Confusional[Title/Abstract]) OR (Dementia, Presenile[Title/Abstract]) OR (Presenile Dementia[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Disease, Late Onset[Title/Abstract]) OR (Late Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract]) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset[Title/Abstract]) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease[Title/Abstract]) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD[Title/Abstract]) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Early Onset[Title/Abstract]) OR (Early Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract]) OR (Presenile Alzheimer Dementia[Title/Abstract]) OR (Acute Confusional Senile Dementia[Title/Abstract]) OR (Senile Dementia Acute Confusional[Title/Abstract]) OR (Dementia, Presenile[Title/Abstract]) OR (Presenile Dementia[Title/Abstract]) OR (Alzheimer Disease, Late Onset[Title/Abstract]) OR (Late Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract]) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset[Title/Abstract]) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease[Title/Abstract]) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD[Title/Abstract]) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD[Title/Abstract])) OR (Alzheimer Disease, Early Onset[Title/Abstract]) OR (Early Onset Alzheimer Disease[Title/Abstract]) OR (Presenile Alzheimer Dementia[Title/Abstract]) AND (((Cognitive stimulation Therapy[Title/Abstract]) OR (Therapy, cognitive stimulation[Title/Abstract])) OR (cognitive stimulation Therapies[Title/Abstract]) OR (Therapies, Cognitive stimulation[Title/Abstract]) AND (("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH] OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB] OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))	111

Miranda VPN, Borges AR, Bezerra JL, Fernandes-Nascimento MH, Oliveira AAV, Paula TCS. Terapia de estimulação cognitiva comparada ao tratamento padrão para pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública de Goiás “Cândido Santiago”. 2023;9(9h9):1-30.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca completa	Número de referências
LILACS (07/05)	((mh:(alzheimer disease)) OR (mh:(doença de alzheimer)) OR (mh:(enfermedad de alzheimer)) OR (presenile alzheimer dementia*) OR (alzheimer type dementia*) OR (familial alzheimer disease*) OR (demência pré-senil tipo alzheimer*) OR (demência tipo alzheimer*) OR (doença de alzheimer familiar*) OR (demencia presenil de alzheimer*) OR (demencia tipo alzheimer*) OR (exc10.228.140.380.100*) OR (exc10.574.945.249*) OR (exf03.615.400.100*)) AND ((mh:(cognitive stimulation therapy)) OR (mh:(terapia de estimulação cognitiva)) OR (mh:(terapia de estimulación cognitiva)) OR (cognitive stimulation therap*) OR (terapia de estimulação cognitiva*) OR (terapia de estimulación cognitiva*)) AND (db:(LILACS"))	19

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca		Número de referências
COCHRANE (07/05)	Termo	Busca	12950
#1	Alzheimer disease	Mesh all trees	
	Alzheimer disease*	Search "ti, ab, and kw"	
	Presenile Alzheimer Dementia*	Search "ti, ab, and kw"	
	Alzheimer Type Dementia*	Search "ti, ab, and kw"	
	Familial Alzheimer Disease*	Search "ti, ab, and kw"	
#2	Cognitive Stimulation Therap*	Search manager	5268
	Cognitive Stimulation Therap*	Search "ti, ab, and kw"	
	Therapy, Cognitive stimulation*	Search manager	
	Therapy, Cognitive stimulation*	Search "ti, ab, and kw"	
	#1 AND #2		516
		Reviews	33
		Trials	483

Apêndice B -Fluxograma de seleção – Prisma



Apêndice C- Relação de estudos excluídos na fase de seleção por leitura em texto completo.

Primeiro autor/ano	Título do artigo	Motivo de exclusão
Aguirre et al., 2010	Maintenance Cognitive Stimulation Therapy (CST) for dementia: A single-blind, multi-centre, randomized controlled trial of Maintenance CST vs. CST for dementia	Outro delineamento
Ballard et al., 2011	Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease	Outro delineamento
Cafferata et al., 2021	Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis	Outro delineamento
Cammisuli et al., 2016	Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years	Outro delineamento
Chen et al., 2019	Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis	Outro delineamento
Coley et al., 2022	Randomised controlled trials for the prevention of cognitive decline or dementia: A systematic review.	Tipo de intervenção: Não é CST
Concari et al., 2013	Cognitive and brain metabolism improvement after cognitive stimulation therapy	Outro desfecho
Davis et al., 2001	Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study	Tipo de intervenção: Não é CST
Devita et al., 2021	Acetylcholinesterase inhibitors and cognitive stimulation, combined and alone, in treating individuals with mild Alzheimer's disease	Tipo de intervenção: Não é CST
D'Onofrio et al., 2015	A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease	Tipo de intervenção: Não é CST
Fukushima et al., 2016	Effects of cognitive stimulation on neuropsychiatric symptoms in elderly with Alzheimer's disease: A systematic review	Tipo de desfecho: Desfecho não pretendido
García-Casal et al., 2017	The Efficacy of Emotion Recognition Rehabilitation for People with Alzheimer's Disease	Não houve randomização no ensaio clínico realizado
Gonzalez-Moreno et al., 2022	Cognitive Stimulation in Moderate Alzheimer's Disease	Tipo de intervenção: Não é CST
Hernandez et al., 2007	Effects of combined pharmacologic and cognitive treatment in the progression of moderate dementia: a two-year follow-up	Tipo de intervenção: Não é CST
Huntley et al., 2015	Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression.	Outro delineamento
Kim et al., 2016	Effectiveness of a community-based multidomain cognitive intervention program in patients with Alzheimer's disease	Tipo de intervenção: Não é CST
Kurz et al., 2011	The clinical significance of cognition-focused interventions for cognitively impaired older adults: a systematic review of randomized controlled trials	Tipo de intervenção: Não é CST
Liang et al., 2019	The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review	A CS avaliada não foi a CST de interesse

Liang et al., 2019	Comparison of Cognitive Intervention Strategies for Older Adults With Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Bayesian Meta-analytic Review	A CS avaliada não foi a CST de interesse
López et al., 2022	The effect of cognitive stimulation on the progression of cognitive impairment in subjects with Alzheimer's disease.	Delineamento do estudo: Não é revisão sistemática ou ECR
Matsuda, 2007	Cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: The effect of cognitive stimulation therapy on the progression of mild Alzheimer's disease in patients treated with donepezil	Outro delineamento
Miranda-Castillo et al., 2013	Implementación de un programa de estimulación cognitiva en personas con demencia tipo Alzheimer: un estudio piloto en chilenos de la tercera edad	Outro delineamento
Olazarán et al., 2010	Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy.	Outra População
Oltra-Cucarella et al., 2018	Differential effects of cognition-focused interventions for people with Alzheimer's disease: A meta-analysis.	Outro delineamento
Orrell et al., 2017	Support at Home: Interventions to Enhance Life in Dementia (SHIELD) – evidence, development and evaluation of complex interventions	Não é artigo científico são capítulos de livro
Orrell et al., 2012	Should we use individual cognitive stimulation therapy to improve cognitive function in people with dementia?	Tipo de intervenção: Não é CST
Quintana-Hernández et al., 2016	Mindfulness in the Maintenance of Cognitive Capacities in Alzheimer's Disease: A Randomized Clinical Trial.	Tipo de intervenção: Não avalia CST isolada
Regan et al., 2020	Implementation of a Cognitive Stimulation Therapy Program in Long-Term Care	Delineamento do estudo: Não é ensaio clínico randomizado
Requena et al., 2006	Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up	Tipo de intervenção: Não é CST
Robert et al., 2010	Occupational therapists use of cognitive interventions for clients with Alzheimer's disease.	Outra População
Satoh et al., 2017	Physical exercise with music maintains activities of daily living in patients with dementia: mihama-kiho project part 2	Não descreve a intervenção de interesse
Shuzhen et al., 2022	Research on the application effect of cognitive stimulation therapy in patients with Alzheimer's disease based on expert consultation and semistructured interviews	Tipo de desfecho: Desfecho não pretendido
Spector et al., 2008	Cognitive stimulation for the treatment of Alzheimer's disease	Outro delineamento
Spector et al., 2010	Cognitive Stimulation Therapy (CST): Effects on different areas of cognitive function for people with dementia	Outro delineamento
Stoner et al., 2021	Psychosocial interventions for dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a systematic review of effectiveness and implementation readiness.	Delineamento do estudo: Não é revisão sistemática ou ECR
Tsai et al., 2019	The Outcomes of Cognitive Stimulation Therapy (CST) for Community-Dwelling Older Adults with Cognitive Decline in Taiwan	Não houve randomização no ensaio clínico realizado
Tsantali et al., 2017	Testing the benefits of cognitive training vs. cognitive stimulation in mild Alzheimer's disease: a randomised controlled trial	Sessões de CST realizadas individualmente
Vasilen et al., 2021	Psychotherapies for neurocognitive disorder due to alzheimer's disease- the current level of evidence	Delineamento do estudo: Não é ECR

Wang et al., 2022	The Effect of Cognitive Intervention on Cognitive Function in Older Adults With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Tipo de intervenção: Não é CST
Warner et al., 2010	Dementia	Tipo de intervenção: Não é CST
Woods et al., 2023	Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia	Outro delineamento
Woods et al., 2006	Improved quality of life and cognitive stimulation therapy in dementia	Outro desfecho
Yi-Xuan et al., 2010	Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial	Tipo de intervenção: Não é CST