



DHIEGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

DHIOGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

EXPEDITA DE MORAIS ESCÓRCIO

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA
PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão
sistemática e metanálise**

TERESINA-PI

2026

DHIEGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

DHIOGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

EXPEDITA DE MORAIS ESCÓRCIO

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA
PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão
sistemática e metanálise**

Trabalho Científico de Curso apresentada à
Afya Centro Universitário – UNINOVAFAPI,
para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Gustavo Sousa
Noletto.

Formato: Artigo científico

FICHA CATALOGRÁFICA

D541a Dias, Dhiego Ferreira dos Santos.
Alterações cognitivas da estimulação cerebral profunda pallidal versus subtalâmica para doença de Parkinson: uma revisão sistemática e metanálise / Dhiego Ferreira dos Santos Dias; Dhiego Ferreira dos Santos Dias; Expedita de Moraes Escórcio. – Teresina: UNINOVAFAPI, 2026.

Orientador (a): Profº. Dr. Gustavo Sousa Noletto. – UNINOVAFAPI, 2026.

56.p.; 23cm.

Trabalho de conclusão (Bacharelado em Medicina) – UNINOVAFAPI, Teresina, 2026.

1. Doença de parkinson. 2. Estimulação cerebral profunda. 3. Cognição. 4. Globo pálido. 5. Núcleo subtalâmico. I. Título. II. Dias, Dhiego Ferreira dos Santos. III. Dias, Dhiego Ferreira dos Santos. IV. Escórcio, Expedita de Moraes.

DHIEGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

DHIOGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS

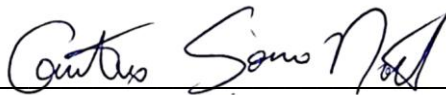
EXPEDITA DE MORAIS ESCÓRCIO

**ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA
PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão
sistemática e metanálise**

Trabalho Científico de Curso apresentado ao
curso de Bacharelado em Medicina da Afya
Centro Universitário UNINOVAFAPI como
requisito para obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: 29/05/2026.

BANCA EXAMINADORA



Dr. Gustavo Sousa Noleto
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
Presidente



Dra. Ana Raquel Batista de Carvalho
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
1º Examinador(a)



Carlos Daniel Miranda Costa
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
Neurologista pela CSSM
2º Examinador(a)

TERESINA

2026

AGRADECIMENTOS

Agradecemos, acima de tudo, a Deus, por ter nos concedido força, sabedoria e perseverança ao longo dessa trajetória. Em meio aos desafios, foi a fé que nos sustentou e permitiu que chegássemos até aqui.

Aos nossos familiares, expressamos nossa mais profunda gratidão pelo apoio incondicional, pelos incentivos constantes e pelos inúmeros sacrifícios realizados para que pudéssemos alcançar nossos objetivos. Esta conquista também pertence a vocês.

Ao nosso orientador, Gustavo Sousa Noletto, e à professora Ana Raquel Batista de Carvalho, agradecemos a dedicação, paciência e ensinamentos compartilhados durante toda a construção deste trabalho. Seu compromisso, sua postura ética e humana, foram fonte de inspiração para nossa formação acadêmica e pessoal.

Estendemos também nossos agradecimentos ao Núcleo de Pesquisa Científica (NUPEC) e a todos que o compõem, pelo acolhimento, companheirismo, incentivo e pelas oportunidades proporcionadas ao longo dessa caminhada.

Este trabalho representa não apenas uma conquista acadêmica, mas também a união de histórias de vida conectados pelos mesmos sonhos, desafios e pela busca incessante por transformação através da educação. Que esta conquista simbolize a superação, a esperança e a certeza de que a educação é capaz de transformar vidas.

*“Eu sou parte de uma equipe.
Então, quando venço, não sou eu
apenas quem vence. De certa
forma termino o trabalho de um
grupo enorme de pessoas!”*

Ayrton Senna, 1991.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa frequentemente associada a comprometimentos motores e cognitivos progressivos. A Estimulação Cerebral Profunda surge como uma alternativa terapêutica consolidada para pacientes com sintomas refratários ao tratamento medicamentoso, sendo o Núcleo Subtalâmico e o Globo Pálido Interno os principais alvos cirúrgicos utilizados. Contudo, os efeitos cognitivos relacionados a esses alvos permanecem controversos e escassos. Assim, este estudo teve como objetivo comparar as alterações cognitivas associadas à Estimulação Cerebral Profunda no Globo Pálido Interno e no Núcleo Subtalâmico em pacientes com Doença de Parkinson.

METODOLOGIA: Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise conforme as recomendações do Cochrane Handbook e da declaração PRISMA, com protocolo registrado no PROSPERO. As buscas foram conduzidas nas bases MEDLINE, EMBASE, CENTRAL e Web of Science, além de registros de ensaios clínicos e literatura cinzenta, sem restrição de idioma. Os desfechos incluíram os efeitos da estimulação nos múltiplos domínios cognitivos, depressão, ansiedade e qualidade de vida. Os dados foram extraídos e sintetizados utilizando o software Review Manager (Versão 10.5.0). As análises quantitativas utilizaram modelo de efeitos aleatórios, considerando diferença de médias e diferença de médias padronizadas com intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS: Foram incluídas 10 publicações derivadas de quatro ensaios clínicos randomizados, totalizando 514 participantes. As análises relacionadas à atenção e memória operacional demonstraram melhor desempenho associado ao Globo Pálido Interno nos testes Stroop Word Reading (DM = 4,65; $p = 0,001$) e Trail Making Test B (DM = 4,95; $p = 0,04$). Em relação à memória verbal, alguns instrumentos também favoreceram o Globo Pálido Interno, incluindo HVLTTrials 1–3 Total (DM = -1,70; $p = 0,02$) e HVLTT-R Delayed Recall (DM = -1,20; $p = 0,01$). Entretanto, a maior parte dos desfechos neuropsicológicos avaliados apresentou resultados semelhantes entre o Globo Pálido Interno e o Núcleo Subtalâmico, especialmente nos domínios de função executiva e linguagem. Nos desfechos neuropsiquiátricos, observou-se menor escore de depressão nos pacientes submetidos à estimulação do Globo Pálido Interno (DM = -2,27; $p = 0,002$). Por outro lado, esse grupo apresentou maior necessidade de Dose Diária Equivalente de Levodopa em comparação ao Núcleo Subtalâmico (DM = 271,60; $p < 0,0001$). A qualidade metodológica dos estudos variou entre baixo risco de viés, algumas preocupações e alto risco de viés, principalmente devido à presença de dados ausentes.

CONCLUSÃO: A Estimulação Cerebral Profunda no Globo Pálido Interno pode estar associada a melhor desempenho em alguns componentes relacionados à atenção, memória operacional, memória verbal e sintomas depressivos quando comparada ao Núcleo Subtalâmico. Entretanto, a maior parte dos domínios neuropsicológicos avaliados apresentou resultados semelhantes entre os dois alvos cirúrgicos. Os achados devem ser interpretados com cautela, e novos ensaios clínicos randomizados são necessários para melhor esclarecer os efeitos cognitivos da Estimulação Cerebral Profunda na Doença de Parkinson.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Estimulação Cerebral Profunda. Cognição. Globo Pálido. Núcleo Subtalâmico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease is a neurodegenerative disease frequently associated with progressive motor and cognitive impairments. Deep Brain Stimulation (DBS) has emerged as a well-established therapeutic alternative for patients with symptoms refractory to drug treatment, with the globus pallidus internus and the subthalamic nucleus as the main surgical targets. However, the cognitive effects related to these targets remain controversial and scarce. Thus, this study aimed to compare the cognitive changes associated with Deep Brain Stimulation in the globus pallidus internus and the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. **METHODOLOGY:** A systematic review with meta-analysis was conducted in accordance with the recommendations of the Cochrane Handbook and the PRISMA statement, with a protocol registered in PROSPERO. Searches were conducted in the MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, and Web of Science databases, as well as clinical trial registries and grey literature, without language restriction. Outcomes included the effects of stimulation on multiple cognitive domains, depression, anxiety, and quality of life. Data were extracted and synthesized using Review Manager software (Version 10.5.0). Quantitative analyses used a random-effects model, considering Mean Differences and Standardized Mean Differences with a 95% confidence interval. **RESULTS:** Ten publications derived from four randomized clinical trials were included, totaling 514 participants. The analyses related to attention and working memory demonstrated better performance associated with the Internal Globus Pallidus in the Stroop Word Reading test (MD = 4.65; $p = 0.001$) and Trail Making Test B (MD = 4.95; $p = 0.04$). Regarding verbal memory, some instruments also favored the Globus Pallidus Internus, including HVLTTrials 1–3 Total (MD = -1.70; $p = 0.02$) and HVLTT-R Delayed Recall (MD = -1.20; $p = 0.01$). However, most of the neuropsychological outcomes assessed showed similar results between the Globus Pallidus Internus and the Subthalamic Nucleus, especially in the domains of executive function and language. In neuropsychiatric outcomes, a lower depression score was observed in patients undergoing stimulation of the Globus Pallidus Internus (MD = -2.27; $p = 0.002$). On the other hand, this group showed a greater need for Levodopa Equivalent Daily Dose than the Subthalamic Nucleus group (MD = 271.60; $p < 0.0001$). The methodological quality of the studies varied between 'low risk of bias', 'some concerns', and 'high risk of bias', mainly due to missing data. **CONCLUSION:** Deep Brain Stimulation in the globus pallidus internus may be associated with improved performance in some components related to attention, working memory, verbal memory, and depressive symptoms when compared to the subthalamic nucleus. However, most of the neuropsychological domains evaluated showed similar results between the two surgical targets. Findings should be interpreted with caution, and further randomized clinical trials are needed to better clarify the cognitive effects of Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease.

Keywords: Parkinson's Disease. Deep Brain Stimulation. Cognition. Globus Pallidus. Subthalamic Nucleus.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	MÉTODOS.....	19
2.1	Tipo de estudo	19
2.2	Fontes de informação e estratégia de busca	19
2.3	Critérios de elegibilidade	20
2.4	Seleção dos estudos	21
2.5	Extração de dados.....	21
2.6	Processamento e análise de dados	23
2.7	Métodos de síntese	23
3	RESULTADOS	25
3.1	Estudos incluídos	26
3.2	Risco de viés dos estudos incluídos.....	29
3.3	Domínios cognitivos	30
3.3.1	Atenção e memória operacional	30
3.3.2	Memória.....	34
3.3.3	Função executiva	35
3.3.4	Linguagem	37
3.3.5	Depressão.....	38
3.3.6	Ansiedade	39
3.3.7	Qualidade de vida	39
3.3.8	Dose diária equivalente de levodopa (LEDD).....	40
4	DISCUSSÃO	41
5	CONCLUSÃO.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICES	50
	APÊNDICE A – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA BUSCAS DOS ARTIGOS.....	50
	APÊNDICE B – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA REGISTROS DE ESTUDOS CLÍNICOS E BASE DE DADOS CINZENTAS.....	54
	APÊNDICE C – GRADE: AVALIAÇÃO DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA.....	56
	APÊNDICE D – RESULTADOS DOS INSTRUMENTOS WAIS-III, VST1 E VST3.....	61

ANEXOS.....	63
ANEXO A – ATA DE DEFESA DE TRABALHO CIENTÍFICO.....	63
ANEXO B - DECLARAÇÃO DE TRADUÇÃO DO RESUMO	64
ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO NA PROSPERO.....	66

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional tem impulsionado globalmente a prevalência da Doença de Parkinson (DP). Essa condição é mais comum em homens e idosos, embora apresente variações geográficas e étnicas devido a fatores genéticos, ambientais e às desigualdades no acesso à saúde (Ben-Shlomo *et al.*, 2024). Nos últimos anos, esse crescimento vem se intensificando mundialmente; em 2021, o número de casos variou entre 11,77 e 13,35 milhões, o que representa um aumento de 220% desde 1990 (Luo *et al.*, 2025).

Clinicamente, a degeneração dopaminérgica na DP desencadeia sintomas motores característicos, como bradicinesia, rigidez e tremor em repouso, além de manifestações não motoras, incluindo declínio cognitivo e disfunção autonômica (Khan; Qadar; Khan, 2024). Entre esses, o comprometimento cognitivo se destaca por ser até seis vezes mais frequente em pessoas com DP do que em indivíduos saudáveis, sendo uma das manifestações não motoras mais relevantes e parte essencial da progressão natural da doença (Aarsland *et al.*, 2021).

Atualmente, o tratamento é centrado nas manifestações do paciente, com o objetivo de proporcionar a melhor qualidade de vida possível (Armstrong; Okun, 2020). Nesse sentido, a Estimulação Cerebral Profunda (ECP) é uma intervenção estabelecida para a DP, envolvendo estimulação elétrica contínua do cérebro por meio de eletrodos implantados (Ramadan, 2024).

Os dois principais alvos da ECP na DP são o Núcleo Subtalâmico (NST) e o Globo Pálido Interno (GPi) (Bucur; Papagno, 2022). O NST é selecionado na DP devido ao seu papel no aprimoramento do processamento de informações em redes corticais, melhorando assim os sintomas motores e restaurando a atividade neural interrompida pela doença, eletrofisiologicamente (Piete *et al.*, 2024). Em geral permite uma redução mais significativa de dose equivalente de levodopa, além de ser estimulado com menores amplitudes de corrente, economizando bateria (Honey *et al.*, 2017).

Já o GPi pode ser alvo quando os sintomas e comorbidades favorecem a sua escolha; além do conhecido efeito contra discinesias, o seu potencial impacto sobre humor e cognição tem sido motivo de debate (Azghadi *et al.*, 2022). No entanto, apesar de estar associada a uma redução mais significativa da medicação e a uma melhora motora mais pronunciada, a ECP do NST (ECP-NST) pode implicar um maior risco de declínio cognitivo, especialmente na fluência verbal, ainda que, em geral, as evidências permanecem inconclusivas quanto aos

efeitos sobre funções executivas, memória, atenção e velocidade de processamento (Naguib-Al-Shehaby *et al.*, 2024; Mehanna *et al.*, 2016; Rački *et al.*, 2022).

Por outro lado, a ECP do GPi (ECP-GPi) tende a preservar melhor a função cognitiva e é frequentemente indicado para pacientes com comprometimento cognitivo prévio ou maior risco de deterioração cognitiva (Mehanna, 2014; Azari, 2022). Entretanto, estudos demonstram que a ECP-GPi também pode estar associada a alterações cognitivas, incluindo declínios em memória, funções executivas e fluência semântica (Fernández *et al.*, 2024).

Dessa forma, apesar das diferenças clínicas entre os alvos, as evidências permanecem controversas quanto aos efeitos cognitivos da ECP-NST e da ECP-GPi. Assim, esta pesquisa tem como objetivo comparar as alterações cognitivas da ECP-NST versus ECP-GPi em pacientes com DP.

2 METÓDOS

2.1 Tipo de estudo

Essa revisão sistemática foi elaborada seguindo as recomendações do *Cochrane Handbook* (Higgins *et al.*, 2022) e relatada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (Page *et al.*, 2022). O protocolo do estudo (CRD420251134738) foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) (Anexo A).

O processo incluiu as seguintes etapas: 1) definição da pergunta de pesquisa; 2) produção e registro do protocolo de investigação; 3) definição dos critérios de elegibilidade; 4) desenvolvimento de estratégia de busca e busca na literatura; 5) seleção dos estudos; 6) avaliação da qualidade dos estudos; 7) extração de dados; 8) síntese dos dados e avaliação da certeza de evidência; e 9) disseminação dos resultados, por meio de publicação (Donato; Donato, 2019).

Para o planejamento e execução da revisão utilizou-se o acrônimo PICO (P: *Population*; I: *Intervention*; C: *Comparison*; O: *Outcomes*), sendo P = população (pacientes com DP), I = intervenção (ECP-GPi), C = comparação (ECP-NST) e O = desfechos (domínios cognitivos), formulado através da pergunta de pesquisa “Na ECP para DP, há diferença nos desfechos cognitivos quando comparamos dois alvos distintos: NST e GPi?”

2.2 Fontes de informação e estratégia de busca

Os estudos foram identificados a partir das seguintes bases de dados eletrônicas: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, via *Cochrane Library*), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed®), *Excerpta Medica Database* (EMBASE, via Elsevier®) e Web Of Science. As estratégias de busca foram elaboradas mediante combinação de descritores controlados, não controlados e seus sinônimos, utilizando os operadores booleanos “OR” e “AND”, conforme as especificidades de cada base. A estratégia completa de busca está descrita no Apêndice A.

Utilizou-se o vocabulário controlado *Medical Subject Headings* (MeSH) para a seleção dos termos nas bases de dados MEDLINE, CENTRAL e Web Of Science, enquanto na EMBASE foi utilizado o vocabulário *Elsevier's Medical Thesaurus* (Emtree). Todas as

bases foram pesquisadas desde o início de sua indexação até a data da busca (18 de novembro de 2025), sem restrições quanto ao idioma de publicação.

Além disso, foram consultados registros de ensaios clínicos através da plataforma ClinicalTrials.gov, para a identificação de estudos em andamento ou não publicados, com cobertura a partir do ano de 2000. Foram ainda buscados relatos de ensaios clínicos provenientes de empresas farmacêuticas, busca manual em periódicos-chave, anais de congressos e outras revisões sistemáticas e metanálises.

Para minimizar o risco de omissão de ensaios relevantes, foram realizadas as análises das referências dos estudos incluídos, o contato com os autores dos estudos e especialistas da área para identificação de estudos não publicados ou em andamento e a busca na literatura cinzenta por meio da base de dados Google Scholar, visando recuperar dissertações, anais de congressos, relatórios técnicos e registros de ensaios clínicos. As estratégias de busca que foram utilizadas nas plataformas de registros de ensaios clínicos e literatura cinzenta, estão descritas no Apêndice B.

2.3 Critérios de elegibilidade

Esta revisão incluiu Ensaios Clínicos Randomizados (ECR's) que realizaram ECP por meio de implante neurocirúrgico de eletrodos direcionados aos alvos NST e ao GPi em pacientes diagnosticados com DP, conforme os critérios estabelecidos pela *Movement Disorder Society* ou *UK Parkinson Disease Society Brain Bank* (Postuma *et al.*, 2015). Para elegibilidade, os estudos utilizaram sistemas de estimulação com parâmetros ajustáveis, incluindo frequência, amplitude e largura de pulso, controlados por gerador de pulso implantável. Foram considerados procedimentos de ECP unilaterais e bilaterais, desde que os resultados fossem apresentados de forma discriminada para cada alvo.

Foram incluídos apenas estudos que compararam diretamente a ECP-NST e ECP-GPi, seja por meio da aplicação em um mesmo paciente ou por meio da comparação entre grupos distintos de indivíduos submetidos à ECP em cada alvo. Além disso, a presença de desfechos cognitivos avaliados de forma explícita e quantificável foi critério obrigatório para inclusão do estudo. Foram excluídos:

- Estudos que não isolaram os efeitos específicos da estimulação, com interferência de outras variáveis clínicas ou terapêuticas que comprometeram os resultados, como: comparações entre ECP e terapia medicamentosa, ou entre ECP e outras abordagens cirúrgicas ou experimentais (por exemplo, lesões, ablação por ultrassom).

- Estudos de estimulação intraoperatória ou aguda que não envolveram acompanhamento crônico de ECP.
- Estudos comparando alvos de ECP em populações altamente heterogêneas (por exemplo, misturando diferentes síndromes parkinsonianas).
- Relatos e séries de casos, revisões narrativas, revisões de literatura, opiniões de especialistas e editoriais; resumos ou anais de conferências que não disponibilizaram texto completo.
- Estudos pré-clínicos, incluindo modelos animais e experimentos *in vitro*; estudos técnicos ou focados em engenharia que não relatam resultados clínicos (por exemplo, design de eletrodos, técnicas de imagem); Revisões sistemáticas e meta-análises, embora suas listas de referências foram selecionadas para estudos primários elegíveis.

2.4 Seleção dos estudos

O material obtido pela busca dos artigos foi exportado para o *Software Rayyan*® (Versão 1.7.2). Em seguida, as duplicatas foram identificadas e removidas, e reuniram-se os relatos múltiplos do mesmo estudo, garantindo que cada estudo, e não cada relato, seja a unidade de interesse na revisão.

Dois revisores analisaram independentemente os títulos e resumos dos estudos, classificando-os como “recuperar” (potencialmente elegíveis) ou “não recuperar” (não elegíveis). Em seguida, foram recuperados os relatos completos de todos os estudos potencialmente elegíveis, e dois revisores realizaram a análise independentemente para inclusão, registrando as razões para a exclusão de estudos inelegíveis.

Qualquer desacordo foi resolvido por meio de discussão ou, se necessário, consultou-se um terceiro auto/revisor. O processo de seleção foi documentado de maneira a permitir a construção do fluxograma PRISMA e a elaboração de uma tabela detalhando as características dos estudos incluídos (Moher, 2009).

2.5 Extração de dados

Os dados dos estudos incluídos foram coletados independentemente e transferidos para o software *Review Manager* (Versão 10.5.0), enquanto um outro revisor verificou a acurácia da inserção. A extração foi realizada utilizando um formulário adaptado às características

metodológicas e clínicas dos estudos, e os dados foram registrados no Microsoft Excel (Versão 2604).

Inicialmente, foram extraídas informações gerais dos estudos, incluindo: título, autores, ano e fonte de publicação, número de registro do estudo (NCT), conflitos de interesse relatados, desenho do estudo, período de realização (mês/ano – mês/ano), número de centros e localização geográfica, fontes de financiamento, ambientação do estudo (ambulatorial, hospitalar etc.), técnica de randomização, sigilo de alocação, método de cegamento, desfechos avaliados, escalas utilizadas para mensuração dos desfechos e cointervenção relatadas.

Em seguida, foram extraídos dados clínicos e metodológicos específicos, incluindo: perda de pacientes durante o seguimento, critérios diagnósticos utilizados, critérios de inclusão e exclusão, tamanho amostral total e por grupo, escores pré e pós-ECP da *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) — partes II e III, *Levodopa Equivalent Daily Dose* – LEDD (Dose Diária Equivalente de Levodopa), lateralidade da estimulação (unilateral ou bilateral), idade, sexo, tempo de doença, idade de início da DP, estágio de Hoehn & Yahr (evolução da doença), duração do acompanhamento pós-ECP, tipos e coordenadas estereotáxicas dos eletrodos, padrão de estimulação e tempo até a ativação dos dispositivos.

Toda a avaliação cognitiva foi conduzida com base em domínios previamente definidos e organizados no Quadro 1.

Quadro 1 - Testes utilizados para avaliação dos domínios cognitivos.

Domínios Cognitivos	Testes / Instrumentos
Atenção e memória operacional	Stroop Word Reading
	Stroop Color Naming
	Stroop Interference
	Trail Making Test A
	Trail Making Test B
	Wechsler Adult Intelligence Scale – 3 ^a edition
Função executiva	Wisconsin Card Sorting Test
	Semantic Fluency
	Phonemic Fluency
Linguagem	Boston Naming Test
	WAIS-III Similarities
Memória	Hopkins Verbal Learning Test)
	Rey Auditory Verbal Learning Test
	Auditory Verbal Learning Test
	Rivermead Behavioural Memory Test
	Brief Visuospatial Memory Test

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

2.6 Processamento e análise de dados

Para os desfechos contínuos, foram extraídos as médias e os desvios-padrão dos grupos de intervenção e controle. O efeito foi calculado como diferença de médias (DM) quando os estudos utilizarem escalas homogêneas, ou como diferença de médias padronizadas (DMP) quando forem utilizadas escalas distintas, com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Nos casos de múltiplos relatos provenientes do mesmo ECR, foram priorizadas, para a análise estatística, publicações que reportassem os resultados em DM; na ausência dessa medida, considerou-se o tamanho amostral, sendo preferencialmente selecionados os relatos com maior número de participantes analisados.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta *Revised Tool for Risk of Bias in Randomized Trials* (RoB-2), que examina cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização; viés relacionado a desvios das intervenções pretendidas; viés por dados de desfecho ausentes; viés na mensuração dos desfechos; e viés na seleção dos resultados relatados.

A certeza da evidência foi avaliada com base na abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que considera os seguintes domínios: risco de viés, inconsistência dos resultados, imprecisão das estimativas, evidência indireta e viés de publicação. Classificou-se a qualidade da evidência em quatro níveis: alta (forte confiança na estimativa do efeito), moderada (confiança moderada), baixa (confiança limitada) ou muito baixa (confiança muito limitada), com o auxílio da ferramenta GRADEpro.

Tanto a avaliação do risco de viés (RoB 2) quanto a análise da certeza da evidência (GRADE) foram realizadas individualmente para cada desfecho, de forma independente por dois autores.

2.7 Métodos de síntese

A síntese quantitativa ocorreu utilizando o modelo de efeitos aleatórios. Para os dados contínuos, foi aplicada a ponderação inversamente proporcional à variância de cada estudo, conforme o método da variância inversa, garantindo que estudos mais precisos recebessem maior peso na estimativa combinada. Quando diferentes escalas avaliavam o mesmo desfecho, utilizou-se a DMP para permitir a combinação dos resultados. Nos casos em que as

escalas apresentavam direções opostas, os valores médios foram multiplicados por -1, garantindo que todas as medidas permanecessem orientadas na mesma direção analítica.

Todos os efeitos foram apresentados com seus respectivos Intervalos de Confiança (IC) de 95%. Para a avaliação da heterogeneidade entre os estudos foi utilizado o teste Q de Cochran (distribuição qui-quadrado, χ^2) e o índice I^2 de Higgins, que estima a proporção da variabilidade total atribuída à heterogeneidade entre os estudos.

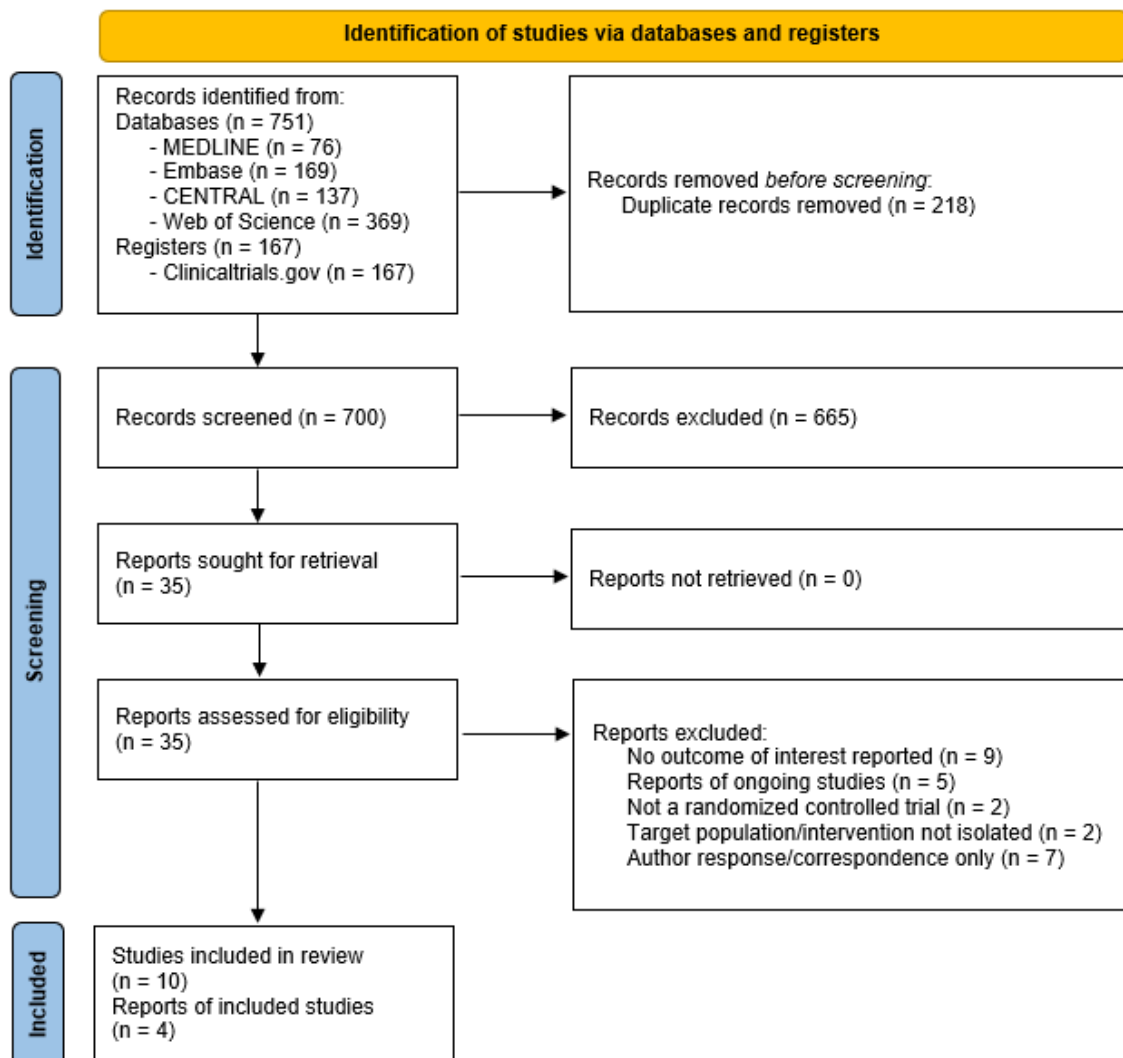
A interpretação do I^2 seguiu os critérios de *Higgins et al.* (2020): valores entre 0–40% indicaram heterogeneidade irrelevante; 30–60%, heterogeneidade moderada; 50–90%, heterogeneidade substancial; e 75–100%, heterogeneidade considerável. Como esses intervalos se sobrepõem, a interpretação foi realizada analisando individualmente as características clínicas, metodológicas e estatísticas de cada estudo. Adicionalmente, foi utilizado o estimador de variância Tau^2 (τ^2), calculado pelo método *Restricted Maximum Likelihood* (REML), que foi incorporado à análise no contexto de modelos de efeitos aleatórios.

Os resultados foram representados por meio de tabelas que descreveram as principais características metodológicas e clínicas dos estudos incluídos. Por sua vez, os dados quantitativos extraídos foram sintetizados nos *forest-plots* (gráfico de florestas), que apresentaram as estimativas agrupadas dos efeitos com seus respectivos intervalos de confiança. Nos casos em que os dados estiveram indisponíveis e não houve contato com os autores, os resultados foram apresentados de forma descritiva.

3 RESULTADOS

Após a busca identificaram-se 918 estudos, dos quais 751 foram recuperados a partir de buscas em bases de dados e 167 por meio de buscas em registros de ensaios clínicos. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 700 registros para triagem. Desses, 35 artigos em texto completo foram recuperados para avaliação detalhada. Ao final do processo de seleção, 10 publicações de 4 ECR's foram incluídas na revisão sistemática (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA: identificação, triagem e inclusão dos estudos.



Um total de 918 registros foram identificados por meio de quatro bases de dados: MEDLINE (n = 76), Embase (n = 169), CENTRAL (n = 137) e Web of Science (n = 369), além de 167 registros identificados na plataforma ClinicalTrials.gov. Após a remoção de 218 registros duplicados, 700 estudos foram triados, dos quais 35 artigos em texto completo foram avaliados para elegibilidade. Os motivos de exclusão incluíram ausência do desfecho de interesse (n = 9), relatos de estudos em andamento (n = 5), ausência de delineamento como ECR (n = 2), população/intervenção não isolada (n = 2) e resposta/correspondência de autor (n = 7). Ao final, 10 publicações atenderam aos critérios de inclusão para a revisão sistemática.

Fonte: adaptado de Page et al. (2021).

3.1 Estudos incluídos

Foram incluídos 10 estudos totalizando 514 participantes. Follet *et al.*, 2010, Weaver *et al.*, 2012 e Rothlind *et al.*, 2014, derivaram do mesmo ECR, com seguimentos de 6, 24 e 36 meses. De modo semelhante, Okun *et al.*, 2009 e Zahodne *et al.*, 2009 correspondem ao mesmo ensaio clínico, com avaliações em 6 e 7 meses. Já Odekerken *et al.*, 2013, Odekerken *et al.*, 2015, Odekerken *et al.*, 2016 e Boel *et al.*, 2016 relataram outro ECR, com seguimentos de 12 e 36 meses. Por fim, Rothlind *et al.*, 2007 avalia um ECR independente com seguimento de 6 meses.

Dois estudos (Odekerken *et al.*, 2013 e Odekerken *et al.*, 2016) relataram apenas um desfecho cognitivo global de interesse. Nesses estudos, o “declínio no exame neuropsicológico” foi definido como piora significativa em 3 de 12 testes cognitivos aos 12 meses ou em 2 de 5 testes aos 36 meses, com base no *Reliable Change Index* (RCI), sem descrição objetiva de quais testes foram utilizados para essa classificação.

Os demais estudos avaliaram diferentes domínios cognitivos (atenção e memória operacional, função executiva, linguagem e memória) por meio de escalas neuropsicológicas aplicadas nos períodos pré e pós-intervenção. Para a triagem dos participantes, todos os estudos utilizaram a *Mattis Dementia Rating Scale* (Escala de Demência de Mattis) como instrumento de rastreio de declínio cognitivo. Além disso, todos os estudos realizaram ECP unilateral, com alocação aleatória e delineamento duplo-cego.

Os estudos incluíram participantes com diferentes níveis de gravidade da doença. O tempo de evolução da doença variou de $13,6 \pm 3,9$ anos (Zahodne *et al.*, 2009) a $10,8 \pm 4,2$ anos (Boel *et al.*, 2016), enquanto a LEDD variou de $935,9 \pm 373,9$ miligramas (mg) (Okun *et al.*, 2009) a 1365 ± 543 mg (Weaver *et al.*, 2012).

Para sintetizar as evidências disponíveis, foram formuladas diferentes comparações, tomando-se o cuidado de não sobrepor populações e intervenções. As comparações foram organizadas por domínios cognitivos, utilizando-se as escalas neuropsicológicas correspondentes a cada domínio avaliado. Os detalhes dos estudos incluídos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos.

(Continua)

Estudo (Autor, ano)	Número de pacientes	Idade (anos, média $\pm$ DP)	Sexo (Masculino/ Feminino)	Duração da doença (anos, média $\pm$ DP)	Tempo de uso de medicação (anos, média $\pm$ DP)	LEDD (miligramas, média $\pm$ DP)	Escala de Demência de Mattis (média $\pm$ DP)	Seguimento após ECP (meses)	Desfechos
Boel, 2016	NST: 63 GPi: 65	NST: 60,9 $\pm$ 7,6 GPi: 59,1 $\pm$ 7,8	NST: 44/19 GPi: 44/21	NST: 12,0 $\pm$ 5,3 GPi: 10,8 $\pm$ 4,2	NST: 9,5 $\pm$ 5,6 GPi: 9,0 $\pm$ 3,9	NST: S/I GPi: S/I	NST: 138,1 $\pm$ 5,1 GPi: 138,7 $\pm$ 4,0	NST: 12 e 36 GPi: 12 e 36	Cognitivos e neuropsiquiátricos
Follett, 2010	NST: 147 GPi: 152	NST: 61,9 $\pm$ 8,7 GPi: 61,8 $\pm$ 8,7	NST: 116/31 GPi: 133/19	NST: 11,1 $\pm$ 5,0 GPi: 11,5 $\pm$ 5,4	NST: S/I GPi: S/I	NST: 1361 $\pm$ 545 GPi: 1295 $\pm$ 585	NST: 137,2 $\pm$ 5,1 GPi: 137,5 $\pm$ 4,8	NST: 24 GPi: 24	Cognitivos, neuropsiquiátricos e qualidade de vida
Odekerken, 2013	NST: 56 GPi: 58	NST: 60,3 $\pm$ 7,4 GPi: 59,2 $\pm$ 7,7	NST: 42/14 GPi: 40/18	NST: 12,3 $\pm$ 5,5 GPi: 10,9 $\pm$ 4,0	NST: 9,25 $\pm$ 5,0 GPi: 8,83 $\pm$ 4,1	NST: 1176,2 $\pm$ 391,7 GPi: 1257,3 $\pm$ 564,8	NST: 138,3 $\pm$ 5,3 GPi: 138,5 $\pm$ 3,8	NST: 12 GPi: 12	Cognitivos e qualidade de vida
Odekerken, 2015	NST: 56 GPi: 58	NST: 60,3 $\pm$ 7,4 GPi: 59,2 $\pm$ 7,7	NST: 42/14 GPi: 40/18	NST: 12,3 $\pm$ 5,5 GPi: 10,9 $\pm$ 4,0	NST: 9,25 $\pm$ 5,0 GPi: 8,83 $\pm$ 4,1	NST: 1176,2 $\pm$ 391,7 GPi: 1257,3 $\pm$ 564,8	NST: 138,3 $\pm$ 5,3 GPi: 138,5 $\pm$ 3,8	NST: 12 GPi: 12	Cognitivos
Odekerken, 2016	NST: 56 GPi: 58	NST: 60,3 $\pm$ 7,4 GPi: 59,2 $\pm$ 7,7	NST: 42/14 GPi: 40/18	NST: 12,3 $\pm$ 5,5 GPi: 10,9 $\pm$ 4,0	NST: 9,25 $\pm$ 5,0 GPi: 8,83 $\pm$ 4,1	NST: 1176,2 $\pm$ 391,7 GPi: 1257,3 $\pm$ 564,8	NST: 138,3 $\pm$ 5,3 GPi: 138,5 $\pm$ 3,8	NST: 12 e 36 GPi: 12 e 36	Cognitivos
Okun, 2009	NST: 22 GPi: 23	NST: 59,8 $\pm$ 8,2 GPi: 60,2 $\pm$ 6,2	NST: 15/7 GPi: 15/8	NST: 12,9 $\pm$ 3,8 GPi: 13,3 $\pm$ 4,0	NST: S/I GPi: S/I	NST: 935,9 $\pm$ 373,9 GPi: 1168,3 $\pm$ 611,8	NST: 136,5 $\pm$ 7,0 GPi: 138,8 $\pm$ 4,4	NST: 6 GPi: 6	Cognitivos e neuropsiquiátricos
Rothlind, 2014	NST: 84 GPi: 80	NST: 61,3 $\pm$ 8,5 GPi: 61,3 $\pm$ 8,9	NST: S/I GPi: S/I	NST: 11,0 $\pm$ 5,0 GPi: 11,0 $\pm$ 4,7	NST: 10,1 $\pm$ 4,4 GPi: 10,4 $\pm$ 4,6	NST: 1284,0 $\pm$ 490,7 GPi: 1291,5 $\pm$ 549,8	NST: S/I GPi: S/I	NST: 6 GPi: 6	Cognitivos
Rothlind, 2007	NST: 19 GPi: 23	NST: 61,4 $\pm$ 10,1 GPi: 60,2 $\pm$ 8,8	NST: 15/4 GPi: 18/5	NST: 12,9 $\pm$ 4,3 GPi: 13,3 $\pm$ 6,4	NST: S/I GPi: S/I	NST: 1925,9 $\pm$ 968,5 GPi: 1655,7 $\pm$ 874,4	NST: 140,4 $\pm$ 2,9 GPi: 139,4 $\pm$ 4,0	NST: 6 GPi: 6	Cognitivos e Neuropsiquiátricos

(Conclusão)

Estudo (Autor, ano)	Número de pacientes	Idade (anos, média $\pm$ DP)	Sexo (Masculino/Feminino)	Duração da doença (anos, média $\pm$ DP)	Tempo de uso de medicação (anos, média $\pm$ DP)	LEDD (miligramas, média $\pm$ DP)	Escala de Demência de Mattis (média $\pm$ DP)	Seguimento após ECP (meses)	Desfechos
Weaver, 2012	NST: 70 GPi: 89	NST: 60,7 $\pm$ 8,9 GPi: 60,4 $\pm$ 8,3	NST: 56/14 GPi: 77/12	NST: S/I GPi: S/I	NST: 11,3 $\pm$ 4,7 GPi: 11,4 $\pm$ 4,9	NST: 1270 $\pm$ 570 GPi: 1365 $\pm$ 543	NST: 137,1 $\pm$ 4,8 GPi: 137,8 $\pm$ 5,1	NST: 6, 24 e 36 GPi: 6, 24 e 36	Cognitivos
Zahodne, 2009	NST: 20 GPi: 22	NST: 61,3 $\pm$ 9,0 GPi: 61,3 $\pm$ 5,5	NST: 14/6 GPi: 16/6	NST: 13,6 $\pm$ 3,9 GPi: 12,4 $\pm$ 3,6	NST: S/I GPi: S/I	NST: 935,9 $\pm$ 374,0 GPi: 1199,8 $\pm$ 576,9	NST: 136,9 $\pm$ 7,0 GPi: 139,2 $\pm$ 4,5	NST: 6 GPi: 6	Cognitivos e qualidade de vida

NST: Núcleo Subtalâmico; GPi: Globo Pálido Interno; DP: Doença de Parkinson; LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose (Dose Diária Equivalente de Levodopa); ECP: Estimulação Cerebral Profunda; S/I: Sem informação.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

3.2 Risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos de *Boel et al.* (2016), *Follet et al.* (2010) e os desfechos relacionados à qualidade de vida, atenção e memória operacional, função executiva, linguagem e memória avaliados por *Odekerken et al.* (2015) apresentaram, de modo geral, baixo risco de viés em todos os domínios analisados. Em contrapartida, os desfechos avaliados por *Okun et al.* (2009) e *Zahodne et al.* (2009) foram classificados com alto risco geral de viés, principalmente em decorrência de limitações relacionadas aos dados de desfechos ausentes. No estudo de *Rothlind et al.* (2007), além do alto risco associado aos dados ausentes, observaram-se algumas preocupações nos domínios referentes ao processo de randomização e à seleção dos resultados reportados.

O estudo de *Rothlind et al.* (2014) apresentou classificação de “algumas preocupações” para todos os desfechos analisados, especialmente devido a limitações no processo de randomização e desvios das intervenções pretendidas. De forma geral, o domínio mais frequentemente associado ao alto risco de viés foi o relacionado aos dados ausentes dos desfechos, enquanto os domínios referentes à mensuração dos desfechos e à seleção dos resultados reportados apresentaram predominantemente baixo risco de viés. Os detalhes de cada julgamento para os desfechos avaliados nos estudos incluídos estão apresentados na Figura 2.

Figura 2 - Risco de viés nos estudos incluídos.

Study ID	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Boel 2016	Depression	+	+	+	+	+	+	Low risk
Follet 2010	Depression	+	+	+	+	+	+	Some concerns
Follet 2010	Quality of life	+	+	+	+	+	+	High risk
Follet 2010	LEDD	+	+	+	+	+	+	
Odekerken 2013	Quality of life	+	+	+	+	+	+	D1 Randomisation process
Odekerken 2015	Attention and working memory	+	+	+	+	+	+	D2 Deviations from the intended interventions
Odekerken 2015	Executive function	+	+	+	+	+	+	D3 Missing outcome data
Odekerken 2015	Language	+	+	+	+	+	+	D4 Measurement of the outcome
Odekerken 2015	Memory	+	+	+	+	+	+	D5 Selection of the reported result
Okun 2009	Executive function	+	+	-	+	+	-	
Okun 2009	Depression	+	+	-	+	+	-	
Okun 2009	Anxiety	+	+	-	+	+	-	
Rothlind 2014	Attention and working memory	!	!	+	+	+	!	
Rothlind 2014	Executive function	!	!	+	+	+	!	
Rothlind 2014	Language	!	!	+	+	+	!	
Rothlind 2014	Memory	!	!	+	+	+	!	
Rothlind 2007	Attention and working memory	!	+	-	+	!	-	
Rothlind 2007	Executive function	!	+	-	+	!	-	
Rothlind 2007	Language	!	+	-	+	!	-	
Rothlind 2007	Memory	!	+	-	+	!	-	
Rothlind 2007	Depression	!	+	-	+	!	-	
Rothlind 2007	Anxiety	!	+	-	+	!	-	
Zahodne 2009	Quality of life	+	+	-	+	+	-	
Zahodne 2009	LEDD	+	+	-	+	+	-	

LEDD: Levodopa Equivalent Daily Dose (Dose Diária Equivalente de Levodopa)

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

3.3 Domínios cognitivos

3.3.1 Atenção e memória operacional

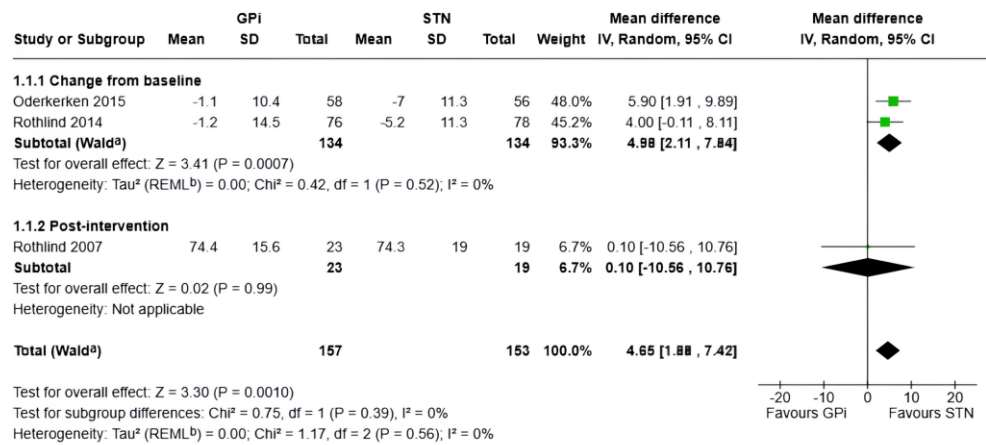
Três estudos (Odekerken *et al.*, 2015; Rothlind *et al.*, 2014; Rothlind *et al.*, 2007) avaliaram esse desfecho foi avaliado utilizando os testes *Stroop Word Reading* (Leitura de Palavras do Stroop), *Stroop Color Naming* (Nomeação de Cores do Stroop), *Stroop Interference* (Interferência do Stroop), *Trail Making Test A* - TMTA (Teste de Trilhas A) e *Trail Making Test B* - TMTB (Teste de Trilhas B).

Nas metanálises das subescalas *Stroop's*, envolvendo 310 participantes, observou-se melhor desempenho cognitivo associado à ECP-GPi em comparação à ECP-NST apenas no teste Leitura de Palavras do Stroop (DM = 4,65; IC95%: 1,88 a 7,42; p = 0,001; I² = 0%; certeza moderada da evidência; Apêndice C; Figura 3a). Para os instrumentos Nomeação de

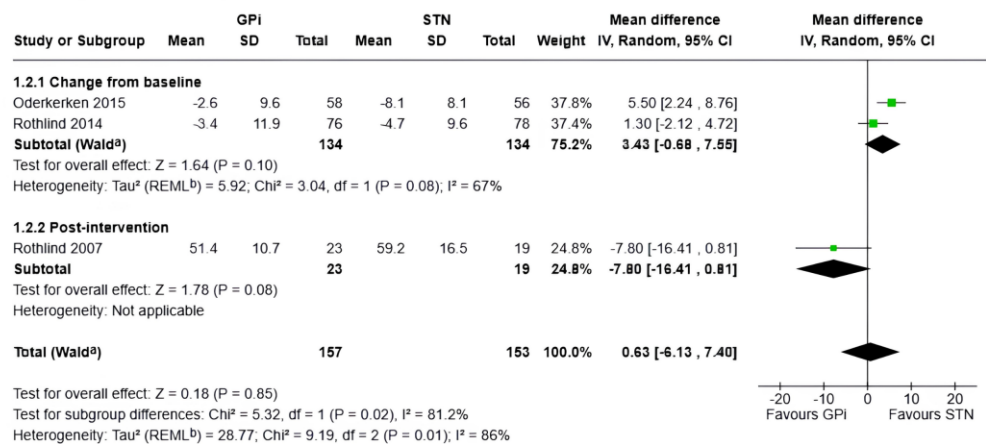
Cores do Stroop e Interferência do Stroop, respectivamente, os resultados indicaram pouca ou nenhuma diferença entre os grupos avaliados ($DM = 0,63$; $IC95\%$: -6,13 a 7,40; $p = 0,85$; $I^2 = 86\%$; certeza muito baixa da evidência; Apêndice C; Figura 3b) e ($DM = 0,58$; $IC95\%$: -1,20 a 2,35; $p = 0,53$; $I^2 = 0\%$; certeza muito baixa da evidência; Apêndice C; Figura 3c).

Figura 3 – Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST nas subescalas Stroop's.

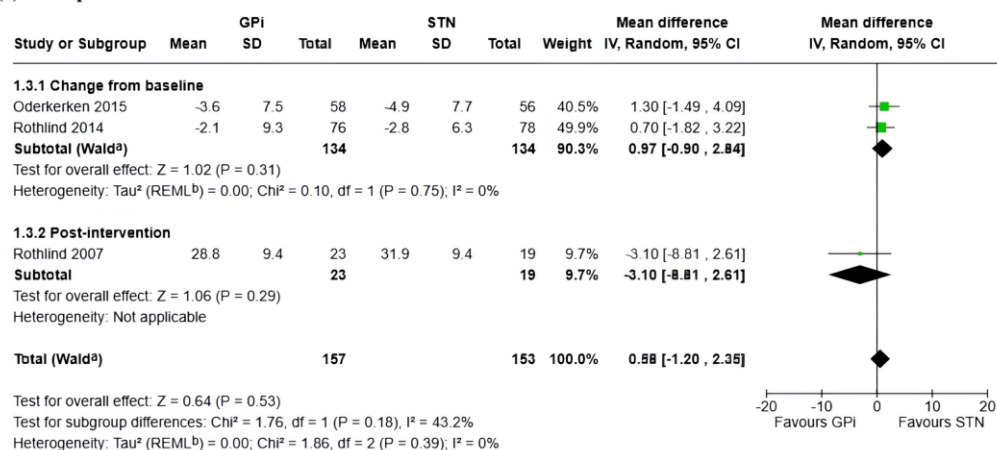
(a) Stroop Word Reading



(b) Stroop Color Naming



(c) Stroop Interference



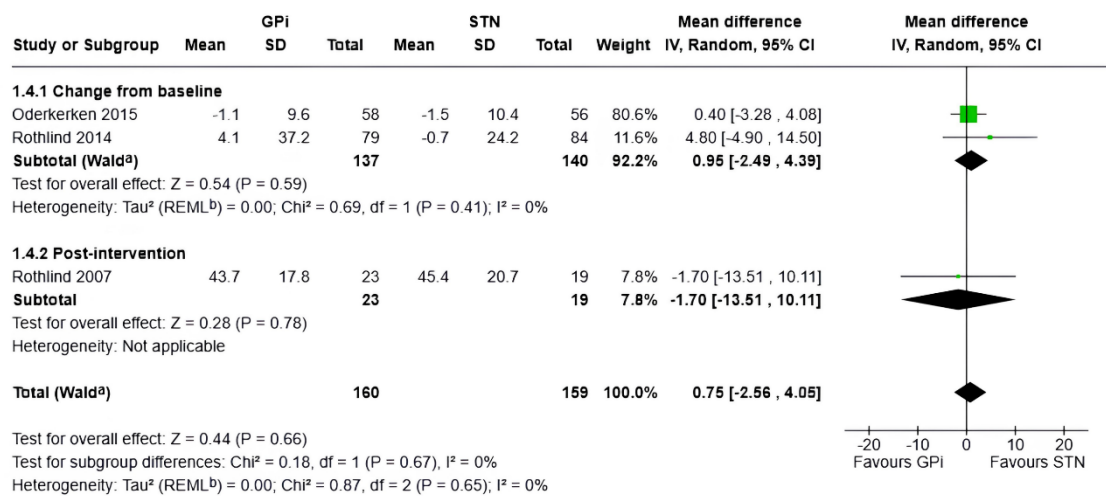
(a) Stroop Word Reading; (b) Stroop Color Naming; (c) Stroop Interference. O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPI = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

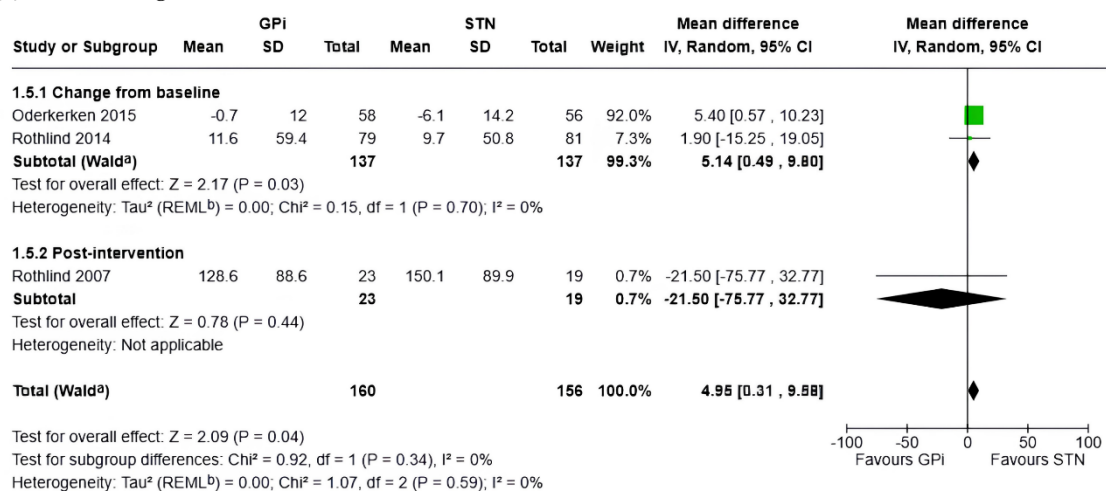
Em relação ao TMTA, envolvendo 319 participantes, os resultados não demonstraram diferença significativa entre GPi e NST (DM = 0,75; IC95%: -2,56 a 4,05; $p = 0,66$; $I^2 = 0\%$; certeza muito baixa da evidência; Apêndice C; Figura 4a). Já no TMTB, com 316 participantes, observou-se melhor desempenho cognitivo no grupo GPi (DM = 4,95; IC95%: 0,31 a 9,58; $p = 0,04$; $I^2 = 0\%$; alta certeza da evidência; Apêndice C; Figura 4b).

Figura 4 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST nas escalas *Trail Making Test A* e *Trail Making Test B*.

(a) Trail Making Test A



(b) Trail Making Test B



(a) Trail Making Test A; (b) Trail Making Test B. O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.
Fonte: elaborado pelos próprios autores.

As subescalas de *Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edition* (WAIS-III), foram avaliadas pelos estudos Rothlind *et al* (2014) e Odekerken *et al* (2015). Já as subescalas dos

testes *Visual Tracking Speed 1* - VTS1 (Velocidade de Rastreamento Visual 1) e *Visual Tracking Speed 3* - VTS3 (Velocidade de Rastreamento Visual 3) foram avaliadas exclusivamente por Odekerken *et al* (2015). Os resultados detalhados desses desfechos estão descritos no Apêndice D.

3.3.2 Memória

Os desfechos relacionados à memória verbal e visuoespacial foram avaliados por Rothlind *et al.* (2014), Odekerken *et al.* (2015) e Rothlind *et al.* (2007), utilizando os testes *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLT), *Brief Visuospatial Memory Test-Revised* (BVMT), *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) e *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT).

Em Rothlind *et al.* (2014), foram observadas diferenças significativas favorecendo o GPi ($-0,8 \pm 4,4$) em relação ao NST ($0,9 \pm 4,7$) para os testes *HVLT Trials 1–3 Total* (DM = $-1,70$; IC95%: $-3,33$ a $-0,29$; $p = 0,02$; certeza moderada da evidência) e *HVLT-R Delayed Recall* (GPi: $-1,1 \pm 3$ vs NST: $0,1 \pm 3$; DM = $-1,20$; IC95%: $-2,13$ a $-0,27$; $p = 0,01$; certeza moderada da evidência).

Por outro lado, Odekerken *et al.* (2015) não identificou diferenças significativas entre os grupos para *RAVLT immediate recall* (GPi: $-3,1 \pm 11,3$ vs NST: $-3,1 \pm 9,6$; DM = $0,0$; IC95%: $-3,84$ a $3,84$; $p = 1,0$; baixa certeza da evidência), *RAVLT delayed recall* (GPi: $-3,7 \pm 10,6$ vs NST: $-1,7 \pm 10,5$; DM = $-2,0$; IC95%: $-5,87$ a $1,87$; $p = 0,31$; baixa certeza da evidência), *RBMT immediate recall* (GPi: $-2,7 \pm 8,3$ vs NST: $-2,0 \pm 9,4$; DM = $-0,70$; IC95%: $-3,96$ a $2,56$; $p = 0,67$; baixa certeza da evidência), *RBMT delayed recall* (GPi: $-3,0 \pm 8,7$ vs NST: $-2,4 \pm 8,1$; DM = $-0,60$; IC95%: $-3,68$ a $2,48$; $p = 0,70$; baixa certeza da evidência) e *RBMT % recall* (GPi: $-2,8 \pm 15,8$ vs NST: $-0,1 \pm 10,1$; DM = $-2,70$; IC95%: $-7,55$ a $2,15$; $p = 0,28$; baixa certeza da evidência).

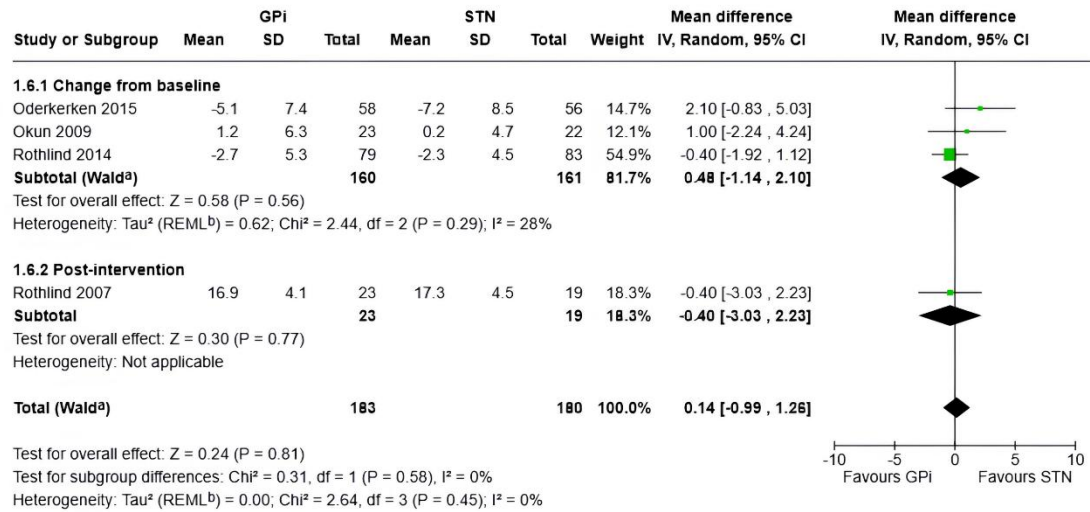
De forma semelhante, Rothlind *et al.* (2007) também não observou diferenças significativas entre os grupos para *BVMT-R Total 1–3* (GPi: $16,0 \pm 8,8$ vs NST: $18,0 \pm 7,7$; DM = $-2,0$; IC95%: $-6,99$ a $2,99$; $p = 0,43$; certeza muito baixa da evidência), *BVMT-R Delay* (GPi: $6,0 \pm 3,3$ vs NST: $7,0 \pm 3,3$; DM = $-1,0$; IC95%: $-3,01$ a $1,01$; $p = 0,33$; certeza muito baixa da evidência), *RAVLT Total 1–5* (GPi: $40,3 \pm 9,6$ vs NST: $42,5 \pm 12,8$; DM = $-2,2$; IC95%: $-9,17$ a $4,77$; $p = 0,54$; certeza muito baixa da evidência) e *RAVLT Long Delay* (GPi: $7,4 \pm 3,3$ vs NST: $8,2 \pm 4,1$; DM = $-0,80$; IC95%: $-3,12$ a $1,52$; $p = 0,50$; certeza muito baixa da evidência).

3.3.3 Função executiva

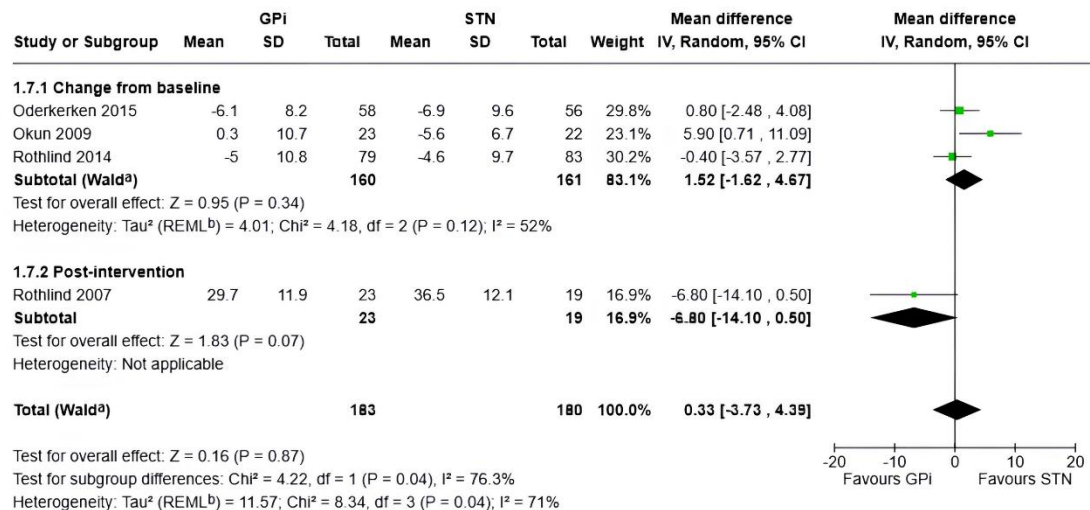
Quatro estudos (Okun *et al.*, 2009; Odekerken *et al.*, 2015; Rothlind *et al.*, 2014 e Rothlind *et al.*, 2007), com um total de 363 participantes, avaliaram esse desfecho usando os testes *Semantic Fluency* (Fluência Semântica) e *Phonemic Fluency* (Fluência Fonêmica). Quando agrupados em metanálise, os resultados indicaram desempenho semelhantes entre GPi e NST tanto na Fluência Semântica (DM = 0,14; IC95%: -0,99 a 1,26; p = 0,81; I² = 0%; certeza muito baixa da evidência; Figura 5a) quanto na Fluência Fonêmica (DM = -0,33; IC95%: -3,73 a 4,39; p = 0,87; I² = 71%; certeza muito baixa da evidência; Figura 5b).

Figura 5 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST nas escalas *Semantic Fluency* e *Phonemic Fluency*.

(a) Semantic fluency



(b) Phonemic fluency



(a) Fluência semântica; (b) fluência fonêmica. O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPI = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

As medidas do *Wisconsin Card Sorting Test* – WCST (Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin) foram analisadas nos estudos de Rothlind *et al.* (2014) e Odekerken *et al.* (2015). O WCST *Total Errors* (WCST Erros Totais) corresponde ao número total de respostas incorretas, enquanto o WCST *Perseverations Errors* (WCST Erros Perseverativos) refere-se à tendência de persistir em respostas previamente incorretas, mesmo após mudança de regra. Já o WCST *Categories* (WCST Categorias) indica o número de categorias corretamente completadas ao longo do teste, refletindo a capacidade de adaptação a novas regras.

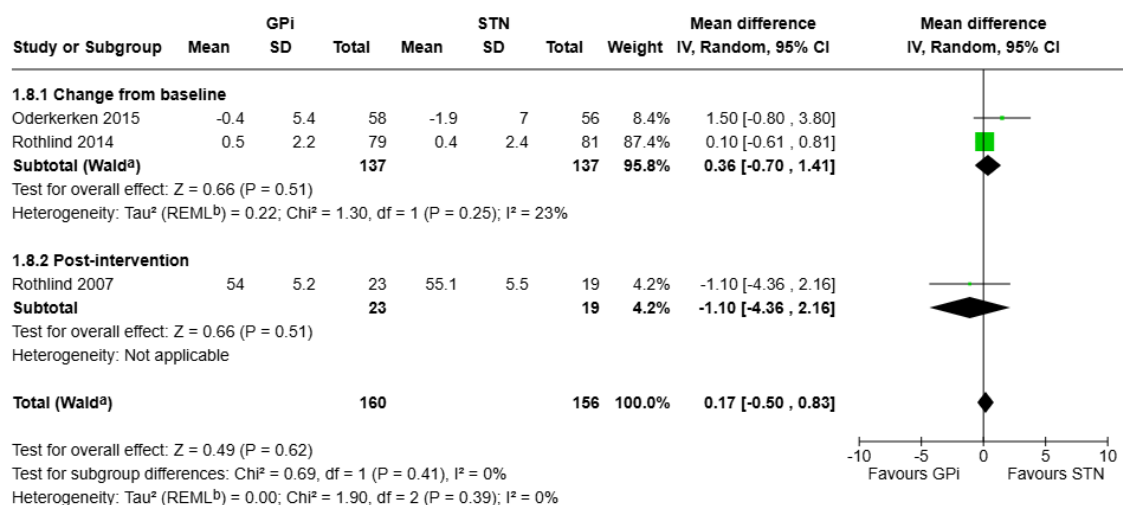
No estudo de Rothlind *et al.* (2014), os resultados médios de WCST Erros Totais foram semelhantes entre os grupos GPi e NST (DM = 0,20; IC95%: -2,62 a 3,02; $p = 0,89$; certeza muito baixa da evidência;). Da mesma forma, para WCST Erros Perseverativos, também não foram observadas diferenças relevantes entre ECP-GPi e ECP-NST (DM = -0,20; IC95%: -3,59 a 3,19; $p = 0,91$; certeza muito baixa da evidência).

De maneira consistente, Odekerken *et al.* (2015) não encontrou diferenças significativas entre os grupos para WCST Categorias (DM = 0,60; IC95%: -0,27 a 1,47; $p = 0,17$; baixa certeza da evidência), WCST Erros Totais (DM = 0,30; IC95%: -2,51 a 3,11, $p = 0,83$; baixa certeza da evidência) e Erros Perseverativos (DM = 1,4; IC95%: -1,50 a 4,30; $p = 0,34$; baixa certeza da evidência), indicando desempenho cognitivo semelhante entre ECP-GPi e ECP-NST nessas medidas de flexibilidade cognitiva.

3.3.4 Linguagem

Três estudos (Odekerken *et al.*, 2015; Rothlind *et al.*, 2014; Rothlind *et al.*, 2007), com um total de 316 pacientes, avaliaram esse desfecho através do *Boston Naming Test* – BNT (Teste de Nomeação de Boston). Os resultados combinados da metanálise sugerem que pode haver pouca ou nenhuma diferença entre a estimulação do GPi e do NST quanto ao desempenho em linguagem (DM = 0,17; IC95%: -0,50 a 0,83; $p = 0,62$; $I^2 = 0\%$; certeza muito baixa da evidência; Figura 6).

Figura 6 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST – *Boston Naming Test*



O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

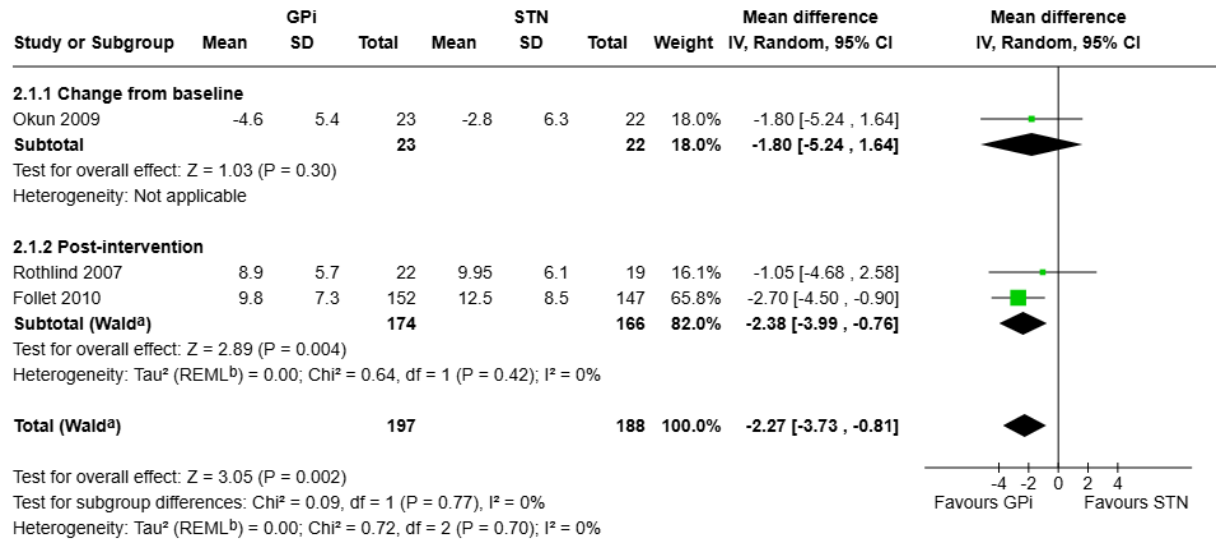
Fonte: elaborado pelos próprios autores.

Um estudo (Odekerken *et al.*, 2015) avaliou o domínio da linguagem utilizando o teste WAIS-III *Similarities* (WAIS-III Semelhança). Os resultados mostram que pode haver pouca ou nenhuma diferença entre os grupos GPi (-0,1 ± 2,3) e NST (-0,8 ± 1,7) no desempenho em linguagem (DM = 0,70; IC95%: -0,04 a 1,44; p= 0,06; baixa certeza da evidência).

3.3.5 Depressão

Três estudos (Okun *et al.*, 2009; Rothlind *et al.*, 2007; Follet *et al.*, 2010), com um total de 375 participantes, avaliaram esse desfecho usando *Beck Depression Inventory* (BDI). A metanálise demonstrou menor escore de depressão no grupo submetido à estimulação do GPi em comparação ao NST (DM = -2,27; IC95%: -3,73 a -0,81; p= 0,002; I²= 0%; baixa certeza da evidência; Figura 7).

Figura 7 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST – *Beck Depression Inventory* (BDI).



O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

3.3.6 Ansiedade

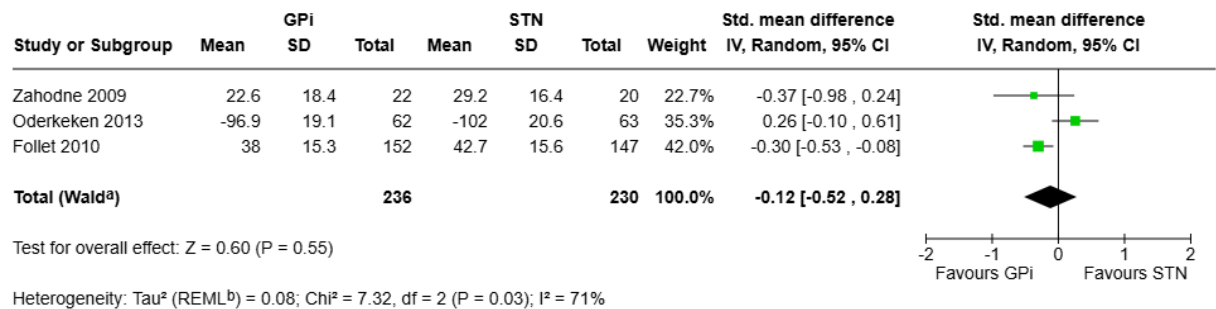
Dois estudos (Okun *et al.*, 2009 e Rothlind *et al.*, 2007) investigaram sintomas de ansiedade por meio do *State-Trait Anxiety Inventory* nas versões *State Anxiety* (STAI-State) e *Trait Anxiety* (STAI-Trait). Em relação ao STAI-State, Okun *et al.* (2009) não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos GPi ($0,3 \pm 13,6$) e NST ($-3,3 \pm 13,4$), com diferença média de 3,60 (IC95%: -4,29 a 11,49; $p = 0,37$; certeza muito baixa da evidência). De forma semelhante, Rothlind *et al.* (2007) demonstrou resultados comparáveis entre GPi ($35,7 \pm 10,4$) e NST ($42,2 \pm 12,2$), correspondendo a uma diferença média de -6,50 (IC95%: -13,50 a 0,50; $p = 0,07$; certeza muito baixa da evidência).

Quanto ao STAI-Trait, Okun *et al.* (2009) também não revelou diferenças significativas entre os alvos GPi ($1,1 \pm 11,7$) e NST ($-0,2 \pm 11,3$), com diferença média de 1,30 (IC95%: -5,52 a 8,02; $p = 0,70$; certeza muito baixa da evidência). Da mesma forma, Rothlind *et al.* (2007) verificou desempenho semelhante entre os grupos GPi ($37,4 \pm 10,0$) e NST ($37,4 \pm 11,1$), apresentando ausência de diferença média (DM = 0,0; IC95%: -6,51 a 6,51; $p = 0,70$; certeza muito baixa da evidência).

3.3.7 Qualidade de Vida

Três estudos (Zahodne *et al.*, 2009; Odekerken *et al.*, 2013; Follet *et al.*, 2010), com um total de 466 participantes, avaliaram qualidade de vida utilizando os instrumentos *Parkinson's Disease Questionnaire-39* (PDQ-39) e *Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire* (PDQL). Os resultados agrupados por metanálise utilizando diferença média padronizada não demonstraram diferença significativa na qualidade de vida entre os grupos GPi e NST (DMP = -0,12; IC95%: -0,52 a 0,28; $p = 0,55$; $I^2 = 71\%$; certeza muito baixa da evidência; Figura 8).

Figura 8 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST – Qualidade de Vida.



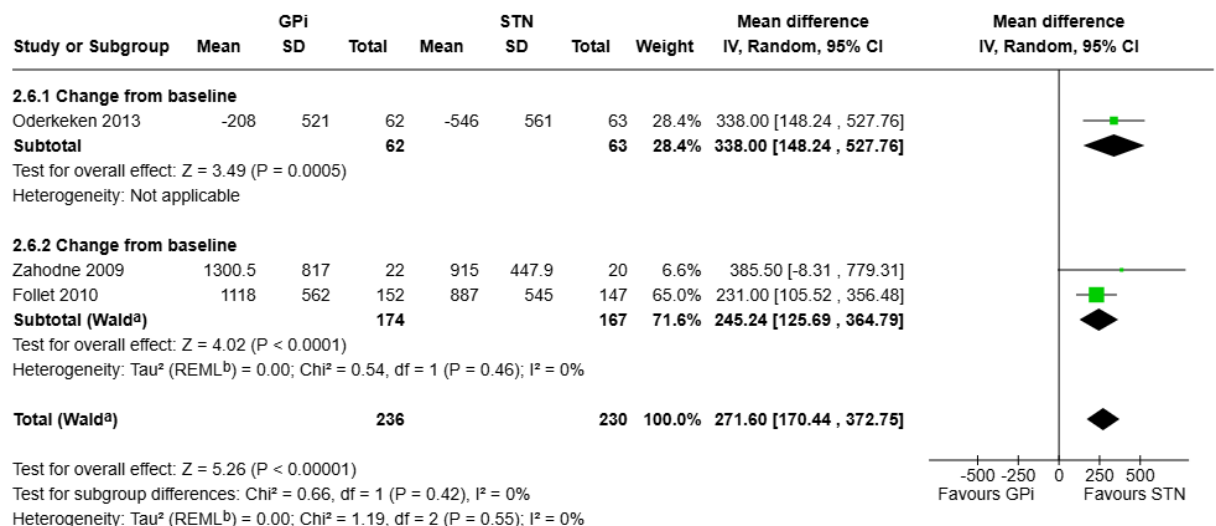
O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

3.3.8 Dose Diária Equivalente de Levodopa (LEDD)

Os resultados combinados de três estudos (Oderkeken *et al.*, 2013; Zahodne *et al.*, 2009; Weaver *et al.*, 2010), com 466 participantes, demonstraram que a estimulação do GPi pode resultar em maior necessidade de LEDD em comparação ao NST (DM = 271,60; IC95%: 170,44 a 372,75; $p < 0,0001$; $I^2 = 0\%$; alta certeza da evidência; Figura 9).

Figura 9 - Comparação entre ECP-GPi e ECP-NST – Dose Equivalente de Levodopa.



O forest-plot considera avaliações de mudança em relação ao basal (change from baseline) e pós-intervenção (post-intervention). GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; IV = Variância Inversa; IC = Intervalo de Confiança; SD = Desvio Padrão.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

4 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, comparamos diretamente os alvos NST e GPi em termos de desempenho cognitivo em pacientes com DP. De forma geral, os ECR's sobre o assunto são heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, mostrando certeza de evidência muito baixa para a maioria das comparações (Apêndice C). Nossos resultados sugerem que não há diferença estatisticamente significativa entre ECP-GPi e ECP-NST para a maioria dos domínios cognitivos avaliados.

No domínio de atenção e memória operacional, observou-se melhor desempenho cognitivo associado ao GPi nos testes *Stroop Word Reading* e TMTB, enquanto os demais instrumentos avaliados, incluindo *Stroop Color Naming*, *Stroop Interference* e TMTA, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Esses achados são consistentes com os resultados descritos por Follet *et al.* (2010), o qual relata que as diferenças entre ECP-GPi e ECP-NST parecem ocorrer principalmente em tarefas relacionadas à velocidade de processamento cognitivo, incluindo *Stroop Word Reading*, *Stroop Color Naming* e TMTB, com maior declínio após ECP-NST. Da mesma forma, Deuschl *et al.* (2006) observou reduções discretamente maiores em aspectos da velocidade de processamento após ECP-NST.

Entretanto, Odekerken *et al.* (2013) ressalta que essas diferenças foram pequenas e devem ser interpretadas com cautela devido à ausência de correção para múltiplas comparações e à incerteza acerca dos mecanismos envolvidos. Os autores sugerem que a maior redução da medicação dopaminérgica observada após ECP-NST pode contribuir para o pior desempenho em velocidade de processamento. Esse aspecto possui relevância para os achados da presente revisão, uma vez que a metanálise demonstrou redução significativamente maior da LEDD no grupo NST em comparação ao GPi.

De maneira semelhante, Alberts *et al.* (2008) também destaca que a redução da terapia dopaminérgica é substancialmente mais expressiva após ECP-NST. Embora essa característica possa representar vantagem clínica em pacientes com complicações relacionadas à levodopa, ela também pode estar relacionada a repercussões cognitivas e neuropsiquiátricas observadas após essa estimulação.

Além disso, Wolters *et al.*, (2024) demonstra que pacientes submetidos à ECP apresentaram maior frequência de declínio em testes de memória operacional e velocidade de processamento quando comparados ao tratamento clínico otimizado. Contudo, os autores

ênfatizam que a maioria dos pacientes não apresentou alterações cognitivas suficientemente importantes para produzir repercussão funcional evidente, sugerindo que pequenas diferenças estatísticas em testes neuropsicológicos nem sempre correspondem a impacto clínico significativo.

Em relação à função executiva, os resultados desta metanálise demonstraram desempenho semelhante entre ECP-GPi e ECP-NST tanto para fluência semântica quanto para fluência fonêmica. Além disso, as medidas do *Wisconsin Card Sorting Test* também não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Esses achados corroboram os resultados de Vidailhet *et al.* (2011), que não identificaram diferenças clinicamente relevantes entre os alvos cirúrgicos em medidas globais de cognição e função executiva.

Apesar disso, Marshall *et al.* (2012) observou que o declínio em testes de fluência verbal representa um dos achados neuropsicológicos mais frequentemente descritos após a ECP. Os autores destacam ainda que alterações persistentes na fluência verbal, mesmo com a estimulação desligada, sugerem possível efeito cirúrgico ou lesional associado ao procedimento. De maneira semelhante, Leimbach *et al.* (2020) relataram escores ligeiramente piores de fluência verbal após ECP-NST em comparação ao ECP-GPi, sugerindo que alterações cognitivas sutis podem apresentar repercussões funcionais reais, especialmente no domínio comunicação do PDQ-39.

No domínio da linguagem, os resultados desta revisão indicaram pouca ou nenhuma diferença entre as estimulações dos núcleos, tanto no BNT quanto nas medidas do WAIS-III *Similarities*. Esses achados reforçam a hipótese de que as principais diferenças cognitivas entre os alvos cirúrgicos parecem concentrar-se em tarefas relacionadas à velocidade de processamento e função executiva, e não em habilidades linguísticas globais (Elgebaly *et al.* 2017).

Em relação aos desfechos de memória, diferenças significativas favorecendo o GPi foram observadas apenas nos testes *HVLT Trials 1–3 Total* e *HVLT-R Delayed Recall* descritos por Rothlind *et al.* (2014). Entretanto, os demais instrumentos de memória verbal e visuoespacial não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, Combs *et al.* (2015) ressalta que maiores reduções em aprendizagem verbal e evocação foram identificadas no grupo ECP-GPi, embora tais diferenças tenham sido pequenas e de significado clínico incerto.

De forma geral, os estudos incluídos convergem ao demonstrar ausência de diferenças neuropsicológicas robustas entre ECP-GPi e ECP-NST. Tang *et al.* (2015) afirma que ECR's não demonstraram grandes diferenças cognitivas entre os alvos cirúrgicos, impossibilitando

que a escolha do alvo seja baseada exclusivamente em características cognitivas basais dos pacientes. Além disso, os autores ressaltam que os modelos atuais de predição de declínio cognitivo após a ECP ainda permanecem instáveis devido aos pequenos tamanhos amostrais e às diferenças metodológicas entre os estudos.

Nos desfechos psiquiátricos, a presente metanálise demonstrou menor escore de depressão no grupo GPi em comparação ao NST. Esse achado é consistente com Drapier *et al.*, (2005), que relataram maior frequência de alterações neuropsiquiátricas e comportamentais após ECP-NST, incluindo ansiedade, irritabilidade, agressividade e sintomas obsessivo-compulsivos ou maníacos. Da mesma forma, El-Ghazal *et al.* (2023) sugere que diferenças previamente observadas na qualidade de vida entre ECP-GPi e ECP-NST podem estar relacionadas a maior incidência de alterações cognitivas e de humor no grupo NST.

Por outro lado, os resultados relacionados à ansiedade não demonstraram diferenças significativas entre os grupos, resultado também observado por Rothlind *et al.* (2014), que identificaram estabilidade dos escores de ansiedade, mania e depressão ao longo de três anos de seguimento, embora tenham observado maior ocorrência de transtorno depressivo no grupo ECP-NST no primeiro ano pós-operatório.

Apesar das diferenças observadas em alguns desfechos cognitivos e psiquiátricos, a qualidade de vida não diferiu significativamente entre ECP-GPi e ECP-NST na presente metanálise. Esses resultados são compatíveis com Vidailhet *et al.* (2011), que também não identificaram diferenças significativas em medidas globais de qualidade de vida entre os grupos.

Segundo Weaver *et al.* (2012), a ausência de diferença na qualidade de vida pode ocorrer porque essa medida é influenciada não apenas pelos sintomas motores, mas também por múltiplos fatores cognitivos, emocionais e funcionais. Em contraste, Zahodne *et al.* 2009 relataram maior melhora subjetiva da qualidade de vida após ECP-GPi, sugerindo que alterações cognitivas sutis e complicações neuropsiquiátricas mais frequentes após ECP-NST podem influenciar negativamente a percepção dos pacientes.

Portanto, os resultados desta revisão reforçam que ambos os alvos cirúrgicos são eficazes e relativamente seguros do ponto de vista neuropsicológico. Entretanto, o ECP-GPi parece apresentar discreta vantagem em aspectos relacionados à velocidade de processamento cognitivo e sintomas depressivos, enquanto o ECP-NST associa-se a maior redução da carga medicamentosa dopaminérgica. Dessa forma, a escolha do alvo cirúrgico deve permanecer individualizada, considerando não apenas os sintomas motores, mas também perfil cognitivo,

sintomas neuropsiquiátricos, necessidade de redução medicamentosa e objetivos terapêuticos específicos de cada paciente.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática indicam que não existem diferenças cognitivas consistentes e clinicamente relevantes entre a ECP-GPi e a ECP-NST na maior parte dos domínios neuropsicológicos avaliados em pacientes com DP. De maneira geral, ambos os alvos apresentaram perfis semelhantes quanto ao desempenho em memória, linguagem e funções executivas.

No entanto, observou-se uma tendência favorável à ECP-GPi em determinados aspectos relacionados à atenção, memória operacional e velocidade de processamento cognitivo, além de menores escores de depressão quando comparada à ECP-NST. Esses achados podem exercer influência indireta sobre a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. Em contrapartida, a ECP-NST demonstrou maior capacidade de redução da terapia dopaminérgica, refletida pela diminuição mais expressiva da LEDD, aspecto potencialmente relevante para o controle motor e para alguns desfechos neuropsiquiátricos.

Apesar dessas diferenças pontuais, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela, uma vez que a maior parte das evidências apresentou baixa ou muito baixa certeza metodológica. Dessa forma, os dados atualmente disponíveis não permitem afirmar superioridade cognitiva inequívoca entre os dois alvos cirúrgicos.

Assim, tanto a ECP-GPi quanto a ECP-NST parecem apresentar perfil neuropsicológico globalmente seguro, devendo a escolha terapêutica ser individualizada conforme as características clínicas e cognitivas de cada paciente, incluindo o estado neuropsiquiátrico basal, a necessidade de redução medicamentosa e os objetivos terapêuticos predominantes. Estudos futuros, especialmente ensaios clínicos randomizados com maior padronização metodológica e seguimento prolongado, são fundamentais para melhor elucidar os possíveis efeitos cognitivos diferenciais entre os alvos da ECP.

REFERÊNCIAS

- AARSLAND, D. et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. **Nature reviews. Disease primers**, v. 7, n. 1, p. 47, 2021.
- ALBERTS, Jay L. *et al.* Are two leads always better than one: an emerging case for unilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Experimental Neurology**, v. 214, n. 1, p. 1–5, 2008.
- ARMSTRONG, M. J.; OKUN, M. S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n.6, p. 548–560, 2020.
- AZARI, H. Difference in the effectiveness of subthalamic nucleus and globus pallidus deep brain stimulation in Parkinson's disease. **Aging pathobiology and therapeutics**, v. 4, n. 2, p. 53–55, 2022.
- AZGHADI, A. et al. Utility of GPI+VIM dual-lead deep brain stimulation for Parkinson's disease patients with significant residual tremor on medication. **Journal of neurosurgery**, v. 136, n. 5, p. 1364–1370, 2022.
- BEN-SHLOMO, Y. et al. The epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet**, v. 403, n. 10423, p. 283–292, 2024.
- BOEL, Judith A. *et al.* Cognitive and psychiatric outcome 3 years after globus pallidus pars interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 33, p. 90–95, 2016.
- BUCUR, M.; PAPAGNO, C. Deep brain stimulation in Parkinson disease: A meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes. **Neuropsychology review**, v. 33, n. 2, p. 307–346, 2023.
- COMBS, Hannah L. *et al.* Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's disease: A meta analysis. **Neuropsychology Review**, v. 25, n. 4, p. 439–454, 2015.
- DEUSCHL, Günther *et al.* A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 9, p. 896–908, 2006.
- DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta medica portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227–235, 2019.
- DRAPIER, Sophie *et al.* Only physical aspects of quality of life are significantly improved by bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. **Journal of Neurology**, v. 252, n. 5, p. 583–588, 2005.
- EL GHAZAL, Nour *et al.* The effects of deep brain stimulation on mood and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. **Cureus**, v. 15, n. 8, p. e44177, 2023.

ELGEBALY, Ahmed *et al.* Neuropsychological performance changes following subthalamic versus pallidal deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review and metaanalysis. **CNS Spectrums**, v. 23, n. 1, p. 10–23, 2018.

FERNÁNDEZ-VIDAL, J. M. *et al.* Cognitive phenotyping of GBA1-Parkinson's disease: A study on deep brain stimulation outcomes. **Parkinsonism & related disorders**, v. 128, n. 107127, p. 107127, 2024.

FOLLETT, Kenneth A. *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 22, p. 2077–2091, 2010.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 6.3*. Cochrane, 2022. Disponível em: <https://www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 3 jun. 2025.

HONEY, C. R. *et al.* Deep brain stimulation target selection for Parkinson's disease. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 44, n. 1, p. 3–8, 2017.

KHAN, A. Y.; QADAR, S.; KHAN, S. Inside Parkinson's: A journey through diagnosis, management, and research. **Journal of Phytonanotechnology and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 2, 2024.

LEIMBACH, Friederike *et al.* Dissociable effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery and acute stimulation on verbal fluency in Parkinson's disease. **Behavioural Brain Research**, v. 388, n. 112621, p. 112621, 2020.

LUO, Y. *et al.* Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 16, 2025.

MARSHALL, D. F. *et al.* Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. **European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies**, v. 19, n. 12, p. 1525–1531, 2012.

MEHANNA, R. *et al.* Cognitive impact of deep brain stimulation on Parkinson's disease patients. **Parkinson's disease**, v. 2017, p. 3085140, 2017.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G.; PRISMA GROUP. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

NAGUIB-AL-SHEHABY, A. M. *et al.* Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus vs. Globus Pallidus Internus in the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 117, n. Supplement_1, 2024.

ODEKERKEN, Vincent J. J. *et al.* Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. **Neurology**, v. 84, n. 13, p. 1355–1361, 2015.

ODEKERKEN, Vincent J. J. *et al.* Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. **Lancet Neurology**, v. 12, n. 1, p. 37–44, 2013.

OKUN, Michael S. *et al.* Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial. **Annals of Neurology**, v. 65, n. 5, p. 586–595, 2009.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 31, n. 2, 2022.

PIETTE, C. *et al.* Deep Brain Stimulation restores information processing in parkinsonian cortical networks. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, 2024.

POSTUMA, R. B. *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 30, n. 12, p. 1591–1601, 2015.

RAČKI, V. *et al.* Cognitive impact of deep brain stimulation in Parkinson's disease patients: A systematic review. **Frontiers in human neuroscience**, v. 16, p. 867055, 2022.

RAMADAN, F. Deep brain stimulation: the current and future potential for people with Parkinson's. **British journal of neuroscience nursing**, v. 20, n. 2, p. 60–62, 2024.

ROTHLIND, Johannes C. *et al.* Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic targets versus best medical therapy. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 86, n. 6, p. 622–629, 2014.

ROTHLIND, Johannes C. *et al.* Neuropsychological performance following staged bilateral pallidal or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 13, n. 1, p. 68–79, 2007.

TANG, Venus *et al.* Evidence of improved immediate verbal memory and diminished category fluency following STN-DBS in Chinese-Cantonese patients with idiopathic Parkinson's disease. **Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, v. 36, n. 8, p. 1371–1377, 2015.

VIDAILHET, Marie. Movement disorders in 2010: Parkinson disease-symptoms and treatments: Movement disorders in 2010. **Nature Reviews. Neurology**, v. 7, n. 2, p. 70–72, 2011.

WEAVER, Frances M. *et al.* Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. **Neurology**, v. 79, n. 1, p. 55–65, 2012.

WOLTERS, Anouk *et al.* Exploring the cognitive implications of traditional and novel subthalamic nucleus deep brain stimulation paradigms in Parkinson's disease. **Deep Brain Stimulation**, v. 6, p. 9–18, 2024.

ZAHODNE, Laura B. *et al.* Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus. **Journal of Neurology**, v. 256, n. 8, p. 1321–1329, 2009.

APÊNDICES

APÊNDICE A – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA BUSCAS DOS ARTIGOS

Base de Dados	Estratégia de Busca
<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> (MEDLINE) via PubMed®	#1 "Parkinson Disease"[Mesh] OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary) #2 "Deep Brain Stimulation"[Mesh] OR (Brain Stimulations, Deep) OR (Deep Brain Stimulations) OR (Stimulation, Deep Brain) OR (Stimulations, Deep Brain) OR (Brain Stimulation, Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (DBS) OR (STN-DBS) OR (GPI-DBS) #3 "Globus Pallidus"[Mesh] OR (Pallidum) OR (Pallidums) OR (Paleostriatum) OR (GPI) #4 "Subthalamic Nucleus"[Mesh] OR (Nucleus, Subthalamic) OR (Nucleus Subthalamicus) OR (Subthalamicus, Nucleus) OR (Body of Luys) OR (Luys Body) OR (Corpus Luysi) OR (Luysi, Corpus) OR (Subthalamic Nucleus of Luys) OR (Luys Subthalamic Nucleus) OR (Nucleus of Luys) OR (Luys Nucleus) OR (STN) #5 "Cognition"[Mesh] OR (Cognitions) OR (Cognitive Function) OR (Cognitive Functions) OR (Function, Cognitive) OR (Functions, Cognitive) OR (Insight) OR (Insights) OR "Memory"[Mesh] OR "Attention"[Mesh] OR (Focus of Attention) OR (Attention Focus) OR (Mental Concentration) OR (Concentration, Mental) OR (Social Attention) OR (Attention Social) OR (Selective Attention) OR (Attention Selective) OR "Executive Function"[Mesh] OR (Executive Functions) OR (Function Executive) OR (Functions Executive) OR (Executive Control) OR (Executive Controls) OR "Language"[Mesh] OR (Languages) OR (Dialect) OR (Dialects) OR "Psychomotor Performance"[Mesh] OR (Performance Psychomotor) OR (Performances Psychomotor) OR (Psychomotor Performances) OR (Perceptual Motor Performance) OR (Motor Performance Perceptual) OR (Motor Performances Perceptual) OR (Perceptual Motor Performances) OR (Performance Perceptual Motor) OR (Performances, Perceptual Motor) OR (Sensory Motor Performance) OR (Motor Performance Sensory) OR (Motor Performances Sensory) OR (Performance Sensory Motor) OR (Performances Sensory Motor) OR (Sensory Motor Performances) OR (Visual Motor Coordination) OR (Coordinations Visual Motor) OR (Coordination Visual Motor) OR (Motor Coordinations Visual) OR (Motor Coordination Visual) OR (Visual Motor Coordinations) OR "Social Cognition"[Mesh] OR (Cognition Social) OR "Processing Speed"[Mesh] OR (Processing Speeds) OR (Speed Processing) OR (Cognitive Processing Speed) OR (Cognitive Processing Speeds) OR (Processing Speed, Cognitive) OR (Speed, Cognitive Processing) OR (Mental Processing Speed) OR (Mental Processing Speeds) OR (Processing Speed Mental) OR (Speed Mental Processing) OR (Psychomotor Processing Speed) OR (Processing Speed Psychomotor) OR (Psychomotor

	Processing Speeds) OR (Speed Psychomotor Processing) OR (Psychomotor Speed) OR (Psychomotor Speeds) OR (Speed Psychomotor) OR (Visuoperception) OR (Visuospatial function) #6 ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])
<i>Excerpta Medica dataBASE</i> (EMBASE) via Elsevier	#1 'parkinson disease'/exp OR 'idiopathic parkinsonism' OR 'lewy bodies of parkinson disease' OR 'lewy bodies of parkinson's disease' OR 'lewy bodies of parkinsons disease' OR 'lewy body parkinson disease' OR 'lewy body parkinson's disease' OR 'lewy body parkinsons disease' OR 'paralysis agitans' OR 'parkinson dementia complex' OR 'parkinson's disease' OR 'parkinsons disease' OR 'primary parkinsonism' OR 'parkinson disease' #2 'brain depth stimulation'/exp OR 'brain excitation' OR 'brain stimulation' OR 'brain stimulus' OR 'deep brain stimulation' OR 'electrical brain stimulation' OR 'excitation, brain' OR 'brain depth stimulation' OR 'deep brain stimulator'/exp OR 'dbs' OR 'dbs-stn' OR 'dbs-gpi' #3 'globus pallidus'/exp OR 'globus pallidum' OR 'globus pallidum lesion' OR 'pallidum' OR 'globus pallidus' OR 'gpi' #4 'subthalamic nucleus'/exp OR 'corpora luysi' OR 'corpus luysi' OR 'luys body' OR 'luys nucleus' OR 'nucleus of luys' OR 'nucleus subthalamicus' OR 'subthalamic nucleus' OR 'stn' #5 'cognition'/exp OR 'cognitive accessibility' OR 'cognitive balance' OR 'cognitive dissonance' OR 'cognitive function' OR 'cognitive structure' OR 'cognitive symptoms' OR 'cognitive task' OR 'cognitive thinking' OR 'neurobehavioural manifestations' OR 'volition' OR 'cognition' OR 'memory'/exp OR 'item recall' OR 'memory function' OR 'nonspatial memory' OR 'remembering' OR 'reminiscence' OR 'memory' OR 'attention'/exp OR 'attentiveness' OR 'attention' OR 'executive function'/exp OR 'cognitive control' OR 'executive control' OR 'executive function' OR 'language'/exp OR 'figurative language' OR 'language analysis' OR 'language arts' OR 'language group' OR 'language' OR 'psychomotor performance'/exp OR 'psychomotor skill' OR 'psychomotor task' OR 'psychomotor performance' OR 'social cognition'/exp OR 'social cognition' OR 'processing speed'/exp OR 'processing rate' OR 'processing velocity' OR 'processing speed' OR 'visuoperception' OR 'visuospatial function'/exp #6 ('randomized controlled trial'/exp 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 participant 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 volunteers: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'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised 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 random*: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 (nonrandom*: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))) #7 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6
<i>Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) via Cochrane Library	#1 ((Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary)) #2 (Deep Brain Stimulation) OR (Brain Stimulations, Deep) OR (Deep Brain Stimulations) OR (Stimulation, Deep Brain) OR (Stimulations, Deep Brain) OR (Brain Stimulation, Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (DBS) OR (DBS-STN) OR (DBS-GPI) #3 (Globus Pallidus) OR (Pallidum) OR (Pallidums) OR (Paleostriatum) OR (GPI) #4 (Subthalamic Nucleus) OR (Nucleus, Subthalamic) OR (Nucleus Subthalamicus) OR (Subthalamicus, Nucleus) OR (Body of Luys) OR (Luys Body) OR (Corpus Luysi) OR (Luysi, Corpus) OR (Subthalamic Nucleus of Luys) OR (Luys Subthalamic Nucleus) OR (Nucleus of Luys) OR (Luys Nucleus) OR (STN) #5 (Cognition) OR (Cognitions) OR (Cognitive Function) OR (Cognitive Functions) OR (Function, Cognitive) OR (Functions, Cognitive) OR (Insight) OR (Insights) OR (Memory) OR (Attention) OR (Focus of Attention) OR (Attention Focus) OR (Mental Concentration) OR (Concentration, Mental) OR (Social Attention) OR (Attention Social) OR (Selective Attention) OR (Attention Selective) OR (Executive Function) OR (Executive Functions) OR (Function Executive) OR (Functions Executive) OR (Executive Control) OR (Executive Controls) OR (Language) OR (Languages) OR (Dialect) OR (Dialects) OR (Psychomotor Performance) OR (Performance Psychomotor) OR (Performances Psychomotor) OR

	(Psychomotor Performances) OR (Perceptual Motor Performance) OR (Motor Performance Perceptual) OR (Motor Performances Perceptual) OR (Perceptual Motor Performances) OR (Performance Perceptual Motor) OR (Performances, Perceptual Motor) OR (Sensory Motor Performance) OR (Motor Performance Sensory) OR (Motor Performances Sensory) OR (Performance Sensory Motor) OR (Performances Sensory Motor) OR (Sensory Motor Performances) OR (Visual Motor Coordination) OR (Coordinations Visual Motor) OR (Coordination Visual Motor) OR (Motor Coordinations Visual) OR (Motor Coordination Visual) OR (Visual Motor Coordinations) OR (Social Cognition) OR (Cognition Social) OR (Processing Speed) OR (Processing Speeds) OR (Speed Processing) OR (Cognitive Processing Speed) OR (Cognitive Processing Speeds) OR (Processing Speed, Cognitive) OR (Speed, Cognitive Processing) OR (Mental Processing Speed) OR (Mental Processing Speeds) OR (Processing Speed Mental) OR (Speed Mental Processing) OR (Psychomotor Processing Speed) OR (Processing Speed Psychomotor) OR (Psychomotor Processing Speeds) OR (Speed Psychomotor Processing) OR (Psychomotor Speed) OR (Psychomotor Speeds) OR (Speed Psychomotor) OR (Visuoperception) OR (Visuospatial function) #6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5
<i>Web of Science</i>	#1 (Parkinson* Disease) OR (Idiopathic Parkinson* Disease) OR (Lewy Body Parkinson* Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson* Disease Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Primary Parkinsonism) #2 (Deep Brain Stimulation*) OR (Stimulation* Deep Brain) OR (Brain Stimulation* Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (DBS) OR (STN-DBS) OR (GPI-DBS) #3 (Globus Pallidus) OR (Pallidum*) OR (Paleostriatum) OR (GPI) #4 (Subthalamic* Nucleus) OR (Nucleus Subthalamic*) OR (Body of Luys) OR (Luys Body) OR (Corpus Luysi) OR (Luysi, Corpus) OR (Subthalamic Nucleus of Luys) OR (Luys Subthalamic Nucleus) OR (Nucleus of Luys) OR (Luys Nucleus) OR (STN) #5 (Cognition*) OR (Cognitive Function*) OR (Insight*) OR (Memory) OR (Attention) OR (Focus of Attention) OR (Mental Concentration) OR (Attention Social) OR (Attention Selective) OR (Executive Function*) OR (Executive Control*) OR (Language*) OR (Dialect*) OR (Psychomotor Performance*) OR (Perceptual Motor Performance*) OR (Motor Performance* Sensory) OR (Visual Motor Coordination*) OR (Social Cognition) OR (Processing Speed*) OR (Cognitive Processing Speed*) OR (Speed Cognitive Processing) OR (Mental Processing Speed*) OR (Psychomotor Processing Speed*) OR (Psychomotor Speed*) OR (Visuoperception) OR (Visuospatial function) #6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

APÊNDICE B – ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA REGISTROS DE ESTUDOS CLÍNICOS E BASE DE DADOS CINZENTAS

Base de Dados	Estratégia de Busca
ClinicalTrials.gov	Advanced Search: Condition: "Parkinson Disease" OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary) Other Terms: #5 "Cognition" OR (Cognitions) OR (Cognitive Function) OR (Cognitive Functions) OR (Function, Cognitive) OR (Functions, Cognitive) OR (Insight) OR (Insights) OR "Memory" OR "Attention" OR (Focus of Attention) OR (Attention Focus) OR (Mental Concentration) OR (Concentration, Mental) OR (Social Attention) OR (Attention Social) OR (Selective Attention) OR (Attention Selective) OR "Executive Function" OR (Executive Functions) OR (Function Executive) OR (Functions Executive) OR (Executive Control) OR (Executive Controls) OR "Language" OR (Languages) OR (Dialect) OR (Dialects) OR "Psychomotor Performance" OR (Performance Psychomotor) OR (Performances Psychomotor) OR (Psychomotor Performances) OR (Perceptual Motor Performance) OR (Motor Performance Perceptual) OR (Motor Performances Perceptual) OR (Perceptual Motor Performances) OR (Performance Perceptual Motor) OR (Performances, Perceptual Motor) OR (Sensory Motor Performance) OR (Motor Performance Sensory) OR (Motor Performances Sensory) OR (Performance Sensory Motor) OR (Performances Sensory Motor) OR (Sensory Motor Performances) OR (Visual Motor Coordination) OR (Coordinations Visual Motor) OR (Coordination Visual Motor) OR (Motor Coordinations Visual) OR (Motor Coordination Visual) OR (Visual Motor Coordinations) OR "Social Cognition" OR (Cognition Social) OR "Processing Speed" OR (Processing Speeds) OR (Speed Processing) OR (Cognitive Processing Speed) OR (Cognitive Processing Speeds) OR (Processing Speed, Cognitive) OR (Speed, Cognitive Processing) OR (Mental Processing Speed) OR (Mental Processing Speeds) OR (Processing Speed Mental) OR (Speed Mental Processing) OR (Psychomotor Processing Speed) OR (Processing Speed Psychomotor) OR (Psychomotor Processing Speeds) OR (Speed Psychomotor Processing) OR (Psychomotor Speed) OR (Psychomotor Speeds) OR (Speed Psychomotor) OR (Visuoperception) OR (Visuospatial function) Intervention: "Deep Brain Stimulation" OR (Brain Stimulations, Deep) OR (Deep Brain Stimulations) OR (Stimulation, Deep Brain) OR (Stimulations, Deep Brain) OR (Brain Stimulation, Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (DBS) OR (STN-DBS) OR (GPI-DBS)
Google Scholar	("Parkinson Disease" OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Paralysis Agitans) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Primary

	Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary)) AND ("Deep Brain Stimulation" OR (Brain Stimulations, Deep) OR (Deep Brain Stimulations) OR (Stimulation, Deep Brain) OR (Stimulations, Deep Brain) OR (Brain Stimulation, Deep) OR (Electrical Stimulation of the Brain) OR (DBS) OR (STN-DBS) OR (GPI-DBS)) AND ("Globus Pallidus" OR (Pallidum) OR (Pallidums) OR (Paleostriatum) OR (GPI)) AND ("Subthalamic Nucleus" OR (Nucleus, Subthalamic) OR (Nucleus Subthalamicus) OR (Subthalamicus, Nucleus) OR (Body of Luys) OR (Luys Body) OR (Corpus Luysi) OR (Luysi, Corpus) OR (Subthalamic Nucleus of Luys) OR (Luys Subthalamic Nucleus) OR (Nucleus of Luys) OR (Luys Nucleus) OR (STN))
--	---

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

APÊNDICE C – GRADE: AVALIAÇÃO DE CERTEZA DA EVIDÊNCIA

Avaliação de Certeza							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com ECP- NST	Com ECP- GPi		Risco com ECP-NST	Diferença de risco com ECP-GPi
Atenção e Memória de Trabalho (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: Stroop Word Reading)											
310 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	153	157	-	153	MD 4.65 mais alto (1.88 mais alto para 7.2 mais alto)
Atenção e Memória de Trabalho (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: Stroop Color Naming)											
310 (3 ECRs)	grave ^a	grave ^b	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	153	157	-	153	MD 0.63 mais alto (6.13 menor para 7.4 mais alto)
Atenção e Memória de Trabalho (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: Stroop Interference)											
310 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{a,c}	153	157	-	153	MD 0.58 mais alto (1.2 menor para 2.35 mais alto)
Atenção e Memória de Trabalho (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: TMT A)											
319 (3 ECRs)	não grave	grave ^d	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d}	159	160	-	159	MD 0.75 mais alto (2.56 menor para 4.05 mais alto)
Atenção e Memória de Trabalho (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: TMT B)											
316 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	156	160	-	156	MD 4.95 mais alto (0.31 mais alto para 9.58 mais alto)
Função Executiva (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: Semantic Fluency)											
363	muito	grave ^d	não grave	muito	nenhum	⊕○○○	180	183	-	180	MD 0.14 mais alto

(4 ECRs)	grave ^c			grave ^c		Muito baixa ^{c,d,e}					(0.99 menor para 1.26 mais alto)
Função Executiva (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: Phonemic Fluency)											
363 (4 ECRs)	muito grave ^c	muito grave ^{f,g}	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,e,f,g}	180	183	-	180	MD 0.33 menor (3.73 menor para 4.39 mais alto)
Função Executiva (seguimento: 6 meses; avaliado com: WCST Total Errors)											
160 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	81	79	-	81	MD 0.2 mais alto (2.62 menor para 3.02 mais alto)
Função Executiva (seguimento: 6 meses; avaliado com: WCST Perseverations)											
160 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	81	79	-	81	MD 0.2 menor (3.59 menor para 3.19 mais alto)
Função Executiva (seguimento: 12 meses; avaliado com: WCST Categories)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 0.6 mais alto (0.27 menor para 1.47 mais alto)
Função Executiva (seguimento: 12 meses; avaliado com: WCST Total Errors)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 0.3 mais alto (0 para 3.11 mais alto)
Função Executiva (seguimento: 12 meses; avaliado com: Perseverative Errors)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 1.4 mais alto (1.5 menor para 4.3 mais alto)
Linguagem (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: WAIS Similarities)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^{c,i}	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{c,i}	56	58	-	56	MD 0.7 mais alto (0.04 menor para 1.44 mais alto)

Linguagem (seguimento: variação 6 meses para 12 meses; avaliado com: BNT)											
316 (3 ECRs)	grave ^j	grave ^d	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,d,j}	156	160	-	156	MD 0.17 mais alto (0.5 menor para 0.83 mais alto)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: HVLTL Trials 1–3 Total)											
161 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^h	82	79	-	82	MD 1.7 menor (3.33 menor para 0.29 menor)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: HVLTL-R Delayed)											
161 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada ^h	82	79	-	82	MD 1.2 menor (2.13 menor para 0.27 menor)
Memória (seguimento: 12 meses; avaliado com: RAVLT immediate recall)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 0 (3.84 menor para 3.84 mais alto)
Memória (seguimento: 12 meses; avaliado com: RAVLT delayed recall)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 2 menor (5.87 menor para 1.87 mais alto)
Memória (seguimento: 12 meses; avaliado com: RBMT immediate recall)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 0.7 menor (3.96 menor para 2.56 mais alto)
Memória (seguimento: 12 meses; avaliado com: RBMT delayed recall)											
114 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^c	56	58	-	56	MD 0.6 menor (3.68 menor para 2.48 mais alto)
Memória (seguimento: 12 meses; avaliado com: RBMT % recall)											
114	não	não grave	não grave	muito	nenhum	⊕⊕○○	56	58	-	56	MD 2.7 menor

(1 ECR)	grave			grave ^c		Baixa ^c					(7.55 menor para 2.15 mais alto)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: BVMT-R Total 1–3)											
42 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	19	23	-	19	MD 2 menor (6.99 menor para 2.99 mais alto)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: BVMT-R Delay)											
42 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	19	23	-	19	MD 1 menor (3.01 menor para 1.01 mais alto)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: RAVLT Total 1–5)											
42 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	19	23	-	19	MD 2.2 menor (9.17 menor para 4.77 mais alto)
Memória (seguimento: 6 meses; avaliado com: RAVLT Long Delay)											
42 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	19	23	-	19	MD 0.8 menor (3.12 menor para 1.52 mais alto)
Depressão (seguimento: variação 6 meses para 24 meses; avaliado com: BDI)											
385 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^k	nenhum	⊕⊕○○ Baixa ^{a,k}	188	197	-	188	MD 2.27 menor (3.73 menor para 0.81 menor)
Ansiedade (seguimento: 6 meses; avaliado com: STAI-State)											
45 (1 ECR)	muito grave ^l	não grave	não grave	muito grave ^{c,i}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,i,l}	22	23	-	22	MD 3.6 mais alto (4.29 menor para 11.49 mais alto)
Ansiedade (seguimento: 7 meses; avaliado com: STAI-State)											
41 (1 ECR)	grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^{c,i}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h,i}	19	22	-	19	MD 6.5 menor (13.5 menor para 0.5 mais alto)

Ansiedade (seguimento: 7 meses; avaliado com: STAI-Trait)											
45 (1 ECR)	muito grave ^l	não grave	não grave	muito grave ^{c,i}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,i,l}	22	23	-	22	MD 0.63 mais alto (4.05 menor para 5.3 mais alto)
Ansiedade (seguimento: 7 meses; avaliado com: STAI-Trait)											
41 (1 ECR)	muito grave ^h	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,h}	19	22	-	19	MD 0 (6.51 menor para 6.51 mais alto)
Qualidade de Vida (seguimento: variação 6 meses para 36 meses; avaliado com: PDQ-39 e PDQL)											
466 (3 ECRs)	não grave	muito grave ^{f,g}	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ Muito baixa ^{c,f,g}	230	236	-	-	SMD 0.12 SD menor (0.52 menor para 0.28 mais alto)
LEDD											
466 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	230	236	-	230	MD 271.6 mais alto (170.44 mais alto para 372.75 mais alto)

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **SMD:** Standardised mean difference; LEDD: Dose Diária Equivalente de Levodopa

a. Rebaixado um nível devido à limitações metodológicas (1 estudo com alto risco geral de viés e 1 estudo com moderado risco geral de viés)

b. Rebaixado em um nível devido à heterogeneidade significativa nos resultados ($I^2 = 86\%$)

c. IC95% cruza a linha central, mostrando que o benefício pode não ser significativo

d. Rebaixado em um nível devido à elevada variabilidade das estimativas pontuais de efeito.

e. Rebaixado dois níveis devido a limitações metodológicas (2 estudos com alto risco geral de viés e 1 com moderado risco geral de viés)

f. Rebaixado em dois níveis devido à heterogeneidade significativa nos resultados ($I^2 = 71\%$)

g. Rebaixado em dois níveis devido à elevada variabilidade das estimativas pontuais de efeito.

h. Rebaixado um nível devido ao moderado risco geral de viés do estudo

i. Rebaixado dois níveis devido à presença de poucos participantes.

j. Rebaixado em um nível por risco de viés, uma vez que, apesar de dois estudos apresentarem alto risco geral de viés, sua contribuição foi inferior a 15% do peso total da análise, enquanto o estudo dominante apresentou risco moderado de viés

k. Rebaixado um nível devido à presença de poucos participantes.

l. Reduzido dois níveis devido ao alto risco geral de viés do estudo

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

APÊNDICE D – RESULTADOS DOS INSTRUMENTOS WAIS-III, VST1 E VST3

WAIS-III								
Estudo	Subescalas	GPi			NST			DM (IC95%)
		Média	DP	Total	Média	DP	Total	
Rothlind 2014	WAIS-III digit symbol	-1,9	8	75	-2,9	10,2	81	1,0 (-1,87; 3,87)
Rothlind 2014	WAIS-III symbol search	-1,3	5,4	78	-2,5	6,5	84	1,2 (-0,64; 3,04)
Rothlind 2014	WAIS-III digit Span Forward	-0,3	2	79	-0,2	1,8	84	-0,1 (-0,69; 0,49)
Rothlind 2014	WAIS-III digit Span Backwards	-0,3	2	79	-0,1	1,7	84	-0,2 (-0,77; 0,37)
Rothlind 2014	WAIS-III letters and numbers	-0,6	2,6	79	-0,7	2,2	81	0,1 (-0,65; 0,85)
Rothlind 2014	WAIS-III arithmetic	-0,7	1,9	77	-0,5	2,2	82	-0,2 (-0,84; 0,44)
Rothlind 2014	WAIS-III similarities	-0,7	3,2	77	-0,7	3,4	83	0,0 (-1,02; 1,02)
Odekerken 2015	WAIS-III letters and numbers	-1,4	3,4	58	-0,5	2,7	56	-0,9 (-2,03; 0,23)
Odekerken 2015	WAIS-III digit span	-0,9	2,7	58	-0,5	2,4	56	-0,4 (-1,34; 0,54)

Odekerken 2015 WAIS-III similarities -0,1 2,3 58 -0,8 1,7 56 0,7 (-0,04; 1,44)

VST1								
		GPi			NST			DM (IC95%)
Estudo	Subescalas	Média	DP	Total	Média	DP	Total	
Odekerken 2015	VTS1 reaction	-0,8	6,6	58	-2,5	7,2	56	1,7 (-0,84; 4,24)
Odekerken 2015	VTS1 motoric	2,2	6,8	58	0,9	8,3	56	1,3 (-1,49; 4,09)
VST3								
		GPi			NST			DM (IC95%)
Estudo	Subescalas	Média	DP	Total	Média	DP	Total	
Odekerken 2015	VTS3 reaction	-2	10,6	58	-2,6	8,5	56	0,6 [-2,92; 4,12]
Odekerken 2015	VTS3 motoric	0,9	8,9	58	3,1	7,7	56	-2,2 [-5,25; 0,85]

GPi = Globo Pálido Interno; NST = Núcleo Subtalâmico; WAIS-III = Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – 3ª edição; VTS1 = Velocidade de Rastreamento Visual 1; VTS3 = Velocidade de Rastreamento Visual 3; DM = Diferença Média; IC95% = Intervalo de Confiança de 95%; DP = Desvio Padrão.

Notas: Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos GPi e STN.

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

ANEXOS

ANEXO A – ATA DE DEFESA DE TRABALHO CIENTÍFICO



ATA DE DEFESA DE TRABALHO CIENTÍFICO DE CURSO (TCC) DE BACHARELADO EM MEDICINA, DO AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPÍ, REFERENTE AOS ACADÊMICOS: *DHIEGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS, DHIAGO FERREIRA DOS SANTOS DIAS E EXPEDITA DE MORAIS ESCÓRCIO*. Aos 29 dias do mês de maio de 2026, às 18 horas e 00 minutos, reuniu-se, presencialmente, na sala E1-3, a Comissão Examinadora do TCC, composta pelos avaliadores convidados Prof(a). *Dra. Ana Raquel Batista de Carvalho e Prof. Carlos Daniel Miranda Costa*, juntamente com Prof. *Dr Gustavo Sousa Noletto* (orientador do trabalho), para julgar em exame final, o trabalho intitulado **ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Médicos. Abrindo a sessão, o presidente da Comissão, após informar sobre a composição da banca e o teor das normas regimentais para o trabalho final, deu início aos trabalhos com a apresentação dos resultados pelos candidatos, em seguida, convidou os examinadores para arguição, com a respectiva defesa dos candidatos. Logo após a comissão se reuniu, em sessão fechada, para julgamento e expedição do resultado. A banca examinadora considerou o trabalho _____

_____. Pelas indicações da comissão os candidatos foram considerados ☒ **aprovados** / (☐) **reprovados** por seu Trabalho Científico de Curso tendo recebido a nota 10,0. O resultado foi comunicado aos candidatos pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar o Presidente da Comissão encerrou a Defesa Pública e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora e todos os candidatos.

ASSINATURAS:

Presidente: _____

1º Examinador(a): *Ana Raquel Batista de Carvalho*2º Examinador(a): *Carlos Daniel M. Costa*

ASSINATURAS:

Acadêmico(a): _____

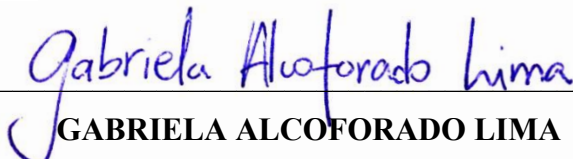
Acadêmico(a): _____

Acadêmico(a): _____

ANEXO B - DECLARAÇÃO DE TRADUÇÃO DO RESUMO

Eu, Gabriela Alcoforado Lima, portadora do Certificate of Proficiency in English, nível C2, fornecido pela Cambridge University, declaro para os devidos fins de direito que traduzi para a língua Inglesa o resumo do artigo intitulado **ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão sistemática e metanálise**, de autoria de Dhiego Ferreira dos Santos Dias, Dhiogo Ferreira dos Santos Dias e Expedita de Moraes Escórcio, apresentado ao curso de Medicina como requisito para obtenção do título de Médico.

Teresina – PI, 11 de Junho de 2026.


GABRIELA ALCOFORADO LIMA
TRADUTORA DE LÍNGUA INGLESA

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA E GRAMATICAL

DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA

Eu, José Hagamenon de Carvalho Batista Júnior, graduado em Licenciatura Plena em Letras Português pela Universidade Estadual do Piauí (UESPI), declaro para Afya Centro Universitário – Uninovafapi que revisei o Trabalho de Conclusão de Curso - Bacharel em Medicina intitulado: **"ALTERAÇÕES COGNITIVAS DA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA PALLIDAL VERSUS SUBTALÂMICA PARA DOENÇA DE PARKINSON: uma revisão sistemática e metanálise"**, dos alunos: Dhiogo Ferreira Dos Santos Dias; Dhiogo Ferreira Dos Santos Dias e Expedita De Moraes Escórcio; tendo como orientador: Prof. Dr. Gustavo Sousa Noletto. Declaro ainda que o presente trabalho encontra-se de acordo com as normas ortográficas e gramaticais vigentes. Teresina, 24 de junho de 2026.

José Hagamenon de Carvalho Batista Júnior

081.142.923-77

ANEXO D – PROTOCOLO DE REGISTRO NA PROSPERO.

**COGNITIVE IMPACT OF SUBTHALAMIC VERSUS PALLIDAL DEEP
BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S DISEASE: A systematic
review and meta-analysis**

*Expedita de Moraes Escórcio, Dhiogo Ferreira dos Santos Dias, Dhiogo Ferreira dos Santos Dias, Sandra
Tuany Alves De Moraes, Denise Maria Meneses Cury Portela, Ana Raquel Batista de Carvalho, Gustavo
Sousa Noleto*

Citation 1 change

Expedita de Moraes Escórcio, Dhiogo Ferreira dos Santos Dias, Dhiogo Ferreira dos Santos Dias, Sandra
Tuany Alves De Moraes, Denise Maria Meneses Cury Portela, Ana Raquel Batista de Carvalho, Gustavo
Sousa Noleto. COGNITIVE IMPACT OF SUBTHALAMIC VERSUS PALLIDAL DEEP BRAIN STIMULATION
FOR PARKINSON'S DISEASE: A systematic review and meta-analysis. This is a training record and not for
publication.

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

COGNITIVE IMPACT OF SUBTHALAMIC VERSUS PALLIDAL DEEP BRAIN STIMULATION FOR PARKINSON'S
DISEASE: A systematic review and meta-analysis

Condition or domain being studied

*Parkinson's Disease; Deep Brain Stimulation; Subthalamic nucleus deep brain stimulation; Globus pallidus interna
deep brain stimulation; Cognitive function*

Rationale for the review

Parkinson's disease is a progressive neurodegenerative condition with no cure, whose treatment primarily aims to relieve symptoms and improve patients' health-related quality of life. Deep Brain Stimulation (DBS) emerges as a consolidated therapeutic intervention, particularly effective for advanced cases of PD, with a significant impact on reducing motor symptoms and medication usage. The two main targets of DBS — the Subthalamic Nucleus (STN) and the Internal Globus Pallidus (GPi) — have distinct profiles regarding motor and cognitive effects. While STN-DBS is associated with greater reduction in medication and motor improvement, it raises concerns about the risk of cognitive impairment, especially in verbal fluency. On the other hand, GPi-DBS, although more conservative in motor terms, may better preserve cognitive functions, being recommended for patients at greater risk of decline in this area. However, recent evidence indicates that both targets may cause cognitive changes, albeit in distinct ways, which reinforces the importance of comparative studies.

Review objectives

Compare the cognitive changes associated to deep brain stimulation in the Subthalamic Nucleus versus the Internal Globus Pallidus in patients with PD.

Keywords

Parkinson's disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Globus pallidus internus; Cognitive function

Country

Brazil