



AFYA CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI
BACHARELADO EM MEDICINA

JOÃO VICTOR LIMA PEDROSA

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT
PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:** uma revisão sistemática

TERESINA

2026

JOÃO VICTOR LIMA PEDROSA

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT
PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:** uma revisão sistemática

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

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Sousa Noleto

TERESINA

2026

FICHA CATALOGRÁFICA

P372e Pedrosa, João Victor Lima.
Estimulação cerebral profunda do núcleo basal de Meynert para o tratamento da doença de alzheimer / João Victor Lima Pedrosa. – Teresina: UNINOVAFAPI, 2026.

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

30.p.; 23cm.

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

1. Cognição. 2. Doença de alzheimer. 3. Estimulação cerebral profunda. 4. Núcleo basal de Meynert. I. Título. II. Pedrosa, João Victor Lima.

Catálogo na publicação
Francisco Renato Sampaio da Silva – CRB/1028

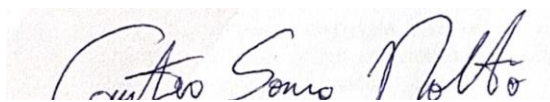
JOÃO VICTOR LIMA PEDROSA

**ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT
PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão sistemática**

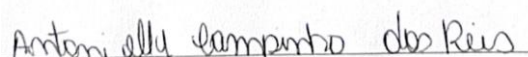
Trabalho Científico de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Medicina do Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI como requisito para obtenção do título de Médico(a).

Aprovação em: 29/05/2026

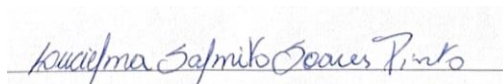
BANCA EXAMINADORA



Gustavo Sousa Noletto
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
Presidente



Antonielly Campinho dos Reis
Afya Centro Universitário UNINOVAFAPI
1º Examinador(a)



Lucielma Salmito Soares Pinto
Universidade Estadual do Piauí UESPI
2º Examinador(a)

TERESINA

2026

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer a Deus, por todas as bênçãos e proteções em minha vida. Aos meus pais por me darem todo o suporte que eu preciso, nada disso seria possível sem vocês. Ao meu pai, o senhor é meu exemplo e tenho muito orgulho de poder lhe chamar de pai, de verdade muito obrigado por tudo o que o senhor faz por mim, pelo meu irmão e pela minha mãe. À minha mãe, a senhora é, não só meu, mas de todos da nossa casa o suporte e alicerce essencial, uma pessoa que alegra nossos dias junto ao meu pai. Ao meu irmão, o que falar sobre o Luís né, uma pessoa extremamente carinhosa e companheira que está ao meu lado a todo momento, ele é a pessoa que vê todo dia o meu esforço e muitas vezes, infelizmente, tenho que abdicar do tempo que eu tenho com ele para fazer as minhas obrigações, ele é minha companhia diária e não consigo imaginar minha vida sem ele. Agradeço também às minhas irmãs de coração, Livia e Manu, vocês são muito importantes para mim, agradeço muito a vocês por todos os momentos em que estamos juntos, vocês tornam qualquer situação em uma situação especial. Agradeço muito aos conselhos da tia Lucielma e Dona Vanessa, o apoio da minha avó Lêda, da Dindinha e do meu avô Humberto, o carinho do tio Rafa, da tia Dulce e da Bia. Além de todos os que torcem por mim, eu amo todos vocês. Foi buscando compreender melhor os desafios de tratar a doença de Alzheimer dos meus avôs Pedrosa e Humberto e ajudar as cuidadoras, minhas avós Di Maria e Lêda, que nasceu o interesse por esse estudo.

Agradeço também aos meus amigos da escola e da faculdade, que tornam momentos difíceis em descontração e deixam a vida mais leve, à Geovana por estar sempre comigo, por ser essa pessoa tão especial e por sempre me apoiar independentemente da situação.

Sou grato também ao Dr. Gustavo, ao Prof. Kayo, à Profa. Antonielly, à Profa. Ana Raquel e à Expedita, por todos os ensinamentos sobre pesquisa e oportunidades que vocês me deram.

Espero ser motivo de muito orgulho a todos vocês.

De João Victor Lima Pedrosa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	METODOLOGIA.....	11
3	RESULTADOS	13
4	DISCUSSÃO.....	22
5	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS.....	26
	APÊNDICE A - BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS UTILIZADAS PARA BUSCAS DOS ARTIGOS	28
	APÊNDICE B - ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA REGISTROS DE ESTUDOS CLÍNICOS E BASE DE DADOS CINZENTAS	30
	APÊNDICE C - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO ELETRÔNICA	31
	ANEXO A: DECLARAÇÃO DE REVISÃO DA TRADUÇÃO DO RESUMO	32
	ANEXO B – DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA.....	33
	ANEXO C - RELATÓRIO DE PLÁGIO	34

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas, impactando na autonomia e na qualidade de vida dos acometidos e dos cuidadores. Seu tratamento envolve medidas farmacológicas e não-farmacológicas que buscam retardar o declínio cognitivo, porém a progressão da doença é inevitável com os tratamentos atuais. Dessa forma a estimulação cerebral profunda surge como uma possível alternativa visando retardar a progressão e atenuar os sintomas dessa doença, entre os alvos estimulados está o núcleo basal de Meynert a maior fonte de neurônios colinérgicos envolvidos na atenção e na memória. O objetivo dessa revisão é avaliar os desfechos cognitivos e a segurança da estimulação cerebral profunda no núcleo basal de Meynert em pacientes com Doença de Alzheimer. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão sistemática com síntese qualitativa dos dados de acordo com as recomendações do Cochrane, que segue o fluxograma PRISMA com busca realizada por meio das bases de dados CENTRAL, Embase e MEDLINE, os estudos incluídos foram identificados por dois revisores independentes e foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte envolvendo pacientes com Doença de Alzheimer submetidos à estimulação cerebral profunda no núcleo basal de Meynert, com desfechos cognitivos avaliados de forma padronizada e quantificável. **RESULTADOS:** foram incluídos 3 estudos após o processo de seleção completo. Os resultados avaliados indicam que a melhora cognitiva da estimulação cerebral profunda não mantém uma continuidade após 12 meses de aplicação da intervenção, já no quesito dos desfechos secundários neuropsiquiátricos avaliados essa melhora se perpetua e é duradoura. A intervenção se mostrou segura por não ter tido nenhum relato de efeito adverso grave nos estudos avaliados. **DISCUSSÃO:** os achados nos estudos são amplamente reforçados pela literatura, evidenciando que a estimulação cerebral profunda no núcleo basal de Meynert pode representar não apenas uma estratégia de preservação cognitiva, mas uma abordagem multidimensional de neuromodulação na Doença de Alzheimer, o perfil de segurança favorável e os benefícios consistentes sobre sintomas neuropsiquiátricos e qualidade do sono justificam a continuidade da investigação clínica, especialmente em pacientes refratários ao tratamento farmacológico convencional e com sobrecarga sintomática expressiva. **CONCLUSÃO:** esta revisão evidenciou a viabilidade e importância da estimulação cerebral profunda no contexto da Doença de Alzheimer, sendo essencial a confirmação desses achados em ensaios clínicos randomizados controlados para definição terapêutica.

Palavras-chave: Cognição; Doença de Alzheimer; Estimulação Cerebral Profunda; Núcleo Basal de Meynert.

SUMMARY

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by a progressive decline in cognitive functions, impacting the autonomy and quality of life of both affected individuals and caregivers. Its treatment involves pharmacological and non-pharmacological measures aimed at slowing cognitive decline; however, disease progression remains inevitable with current therapies. In this context, deep brain stimulation emerges as a potential alternative aimed at delaying disease progression and alleviating symptoms. Among the stimulated targets is the nucleus basalis of Meynert, the main source of cholinergic neurons involved in attention and memory. The objective of this review is to evaluate the cognitive outcomes and safety of deep brain stimulation targeting the nucleus basalis of Meynert in patients with Alzheimer's disease. **METHODOLOGY:** This is a systematic review with a qualitative synthesis of the data, conducted in accordance with Cochrane guidelines, which follows the PRISMA flowchart, with searches performed in the CENTRAL, Embase, and MEDLINE databases. Included studies were identified by two independent reviewers, and randomized clinical trials and cohort studies involving patients with Alzheimer's disease undergoing deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert were included, provided that cognitive outcomes were assessed in a standardized and quantifiable manner. **RESULTS:** Three studies were included after the complete selection process. The evaluated results indicate that the cognitive improvement associated with deep brain stimulation does not maintain continuity after 12 months following the intervention. However, regarding the evaluated secondary neuropsychiatric outcomes, the observed improvement appears to be persistent and long-lasting. The intervention was found to be safe, as there were no reports of serious adverse effects in the studies evaluated. **DISCUSSION:** The findings of these studies are widely supported by the literature, suggesting that deep brain stimulation targeting the nucleus basalis of Meynert may represent not only a strategy for cognitive preservation but also a multidimensional approach to neuromodulation in Alzheimer's disease. The favorable safety profile and the consistent benefits regarding neuropsychiatric symptoms and sleep quality justify the continuation of clinical investigation, especially in patients who are refractory to conventional pharmacological treatment and who have a significant symptomatic burden. **CONCLUSION:** This review highlighted the feasibility and importance of deep brain stimulation in the context of Alzheimer's disease, and confirmation of these findings in randomized controlled clinical trials is essential for therapeutic decision-making.

Keywords: Alzheimer Disease; Basal Nucleus of Meynert; Cognition; Deep Brain Stimulation.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) representa a principal causa de demência no mundo, sendo responsável por aproximadamente 60% a 80% de todos os casos (Alzheimer's Association, 2021). É caracterizada por um declínio progressivo das funções cognitivas e implicações significativas para a autonomia funcional e qualidade de vida dos acometidos, possui início insidioso e curso lento, que compromete sobretudo memória, linguagem, orientação, e outras funções intelectuais (Abubakar *et al.*, 2022).

No âmbito epidemiológico, a DA representa um crescente problema de saúde pública, especialmente em sociedades cujas populações apresentam elevado envelhecimento demográfico. No Brasil, estudos estimam que cerca de 6% dos indivíduos com 60 anos ou mais sejam acometidos pela doença, cifra que tende a aumentar à medida que a expectativa de vida se prolonga, devido à forte relação entre idade e demência. Após os 65 anos, a taxa de prevalência de demência dobra a cada cinco anos (Hartmann *et al.*, 2020). Além disso, as mortes quase dobraram entre 2009 e 2019, reforçando sua influência nos indicadores de morbimortalidade (Paschalidis *et al.*, 2023).

Do ponto de vista patológico, a DA manifesta-se por acúmulo extracelular de peptídeos β -amiloides ($A\beta$) em placas neuríticas e formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares compostos pela proteína tau hiperfosforilada, essas são alterações que antecedem alterações estruturais cerebrais visíveis e declínio funcional. Esses processos levam à perda de sinapses e neurônios, sobretudo em regiões do hipocampo e córtex cerebral, resultando nos sintomas clínicos característicos (Deture; Dickson, 2019).

O diagnóstico baseia-se na associação entre avaliação clínica, exames laboratoriais e métodos de neuroimagem. Clinicamente, fundamenta-se na identificação de comprometimento progressivo da memória associado a pelo menos uma outra função cognitiva, repercutindo na vida cotidiana do paciente. Exames complementares como tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons auxiliam na exclusão de causas reversíveis de demência e na detecção precoce de alterações estruturais e metabólicas cerebrais (Huang, 2025).

Além disso, biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (níveis de $A\beta$ e proteína tau) e técnicas de imagem molecular representam avanços promissores para aumentar a acurácia diagnóstica, permitindo identificar a doença em estágios prodrômicos. Atualmente, a DA permanece incurável, e a busca por novos agentes terapêuticos tem sido, até o momento, tremendamente insatisfatória, isso se deve ao fato de que a patogênese ainda não está clara

(Kumar *et al.*, 2024).

O tratamento da DA envolve medidas farmacológicas e não-farmacológicas que buscam retardar o declínio cognitivo, preservar a funcionalidade e controlar sintomas comportamentais. Entre os medicamentos aprovados no Brasil para fases leves a moderadas estão os inibidores da colinesterase como donepezila, rivastigmina e galantamina, e a memantina, antagonista do receptor NMDA. As intervenções não-farmacológicas, como estimulação cognitiva, atividade física, suporte aos cuidadores e adaptações ambientais, são igualmente essenciais para melhorar a qualidade de vida do paciente e reduzir o impacto da doença na rotina familiar (Engelhardt *et al.*, 2005).

A estimulação cerebral profunda (ECP) é uma técnica de neuromodulação aplicada na DA e atua por meio da entrega de estímulos elétricos gerados por um dispositivo implantável conectado a eletrodos posicionados em áreas-alvo específicas. Seu objetivo é modular a atividade neuronal para melhorar a neuroplasticidade, a transmissão sináptica e a conectividade funcional, contribuindo para atenuar o declínio cognitivo. Entre os principais alvos estudados estão o núcleo basal de Meynert (NBM), o fórnix e a cápsula ventral/estriado ventral (Alireza-Majdi *et al.*, 2023).

O interesse por essas regiões decorre de seu papel central na cognição. O NBM é a maior fonte de neurônios colinérgicos envolvidos na atenção e na memória, e sua degeneração na doença está diretamente relacionada ao déficit cognitivo. A estimulação desse circuito, portanto, busca restaurar parcialmente sua atividade e melhorar o desempenho cognitivo (Borba *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a ECP surge como uma alternativa promissora, ao atuar diretamente em circuitos neurais críticos para a cognição. Embora experimental, essa abordagem representa um avanço significativo na busca por intervenções que possam retardar o declínio cognitivo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, por esse motivo, baseamos nosso estudo no objetivo geral de avaliar os desfechos cognitivos e a segurança da estimulação cerebral profunda nos núcleos basais de Meynert em pacientes com doença de Alzheimer, relatando os desfechos primários (Adas-Cog, MMSE, MoCA e CDR), descrevendo os desfechos secundários (qualidade de vida, sobrecarga do cuidador e sintomas neuropsiquiátricos) e avaliando a segurança e possível uso terapêutico da ECP para a DA.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática com síntese qualitativa dos dados que segue as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (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 foi registrado na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com número de identificação CRD420261386659.

O processo incluiu as seguintes etapas: 1) definição da pergunta de pesquisa; 2) produção e registro do protocolo de investigação, que conterá os itens 1 e de 3 a 8; 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).

A questão da pesquisa foi formulada pela seguinte indagação: “O uso da estimulação cerebral profunda com foco no NBM para a DA, traz melhora cognitiva e neuropsiquiátrica para o paciente?”. Para o planejamento e execução da revisão foi utilizado o acrônimo PICO (P: *Population*; I: *Intervention*; C: *Comparison*; O: *Outcomes*), sendo P = população (pacientes com DA), I = intervenção (ECP-NBM), C = comparação (Avaliação cognitiva antes e depois da intervenção) e O = desfechos (cognição e sintomas neuropsiquiátricos).

Foram utilizadas as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed®), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, via *Cochrane Library*) e *Excerpta Medica Database* (EMBASE, via Elsevier), desde o início da indexação até a data final da busca (12 de abril de 2026), sem restrição de idioma. Foram utilizados descritores controlados MeSH e Emtree combinados com operadores booleanos. A busca foi complementada pela análise das referências dos estudos incluídos, registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov), literatura cinzenta (Google Scholar), anais de congressos e contato com autores e especialistas. As estratégias de busca completas estão disponíveis nos apêndices A e B.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte envolvendo pacientes com DA submetidos à ECP-NBM, com desfechos cognitivos avaliados de forma padronizada e quantificável. Estudos com populações mistas foram considerados apenas quando os dados referentes à DA puderem ser extraídos separadamente. Foram excluídos estudos pré-clínicos, revisões, relatos de caso, estudos técnicos sem resultados clínicos, estudos

envolvendo múltiplos alvos cerebrais e estudos que não isolem os efeitos específicos da ECP.

Os estudos identificados foram exportados para o software Rayyan®, onde as duplicatas foram removidas. Dois revisores independentes realizaram a triagem dos títulos, resumos e textos completos, com resolução de divergências por consenso ou terceiro revisor. O processo foi documentado por meio do fluxograma PRISMA.

A extração de dados foi realizada independentemente por dois revisores utilizando formulário padronizado. Foram coletadas informações metodológicas e clínicas, incluindo características da amostra, critérios diagnósticos, parâmetros de estimulação, tempo de seguimento, eventos adversos e desfechos cognitivos, funcionais e neuropsiquiátricos, como ADAS-Cog, MMSE, MoCA e CDR.

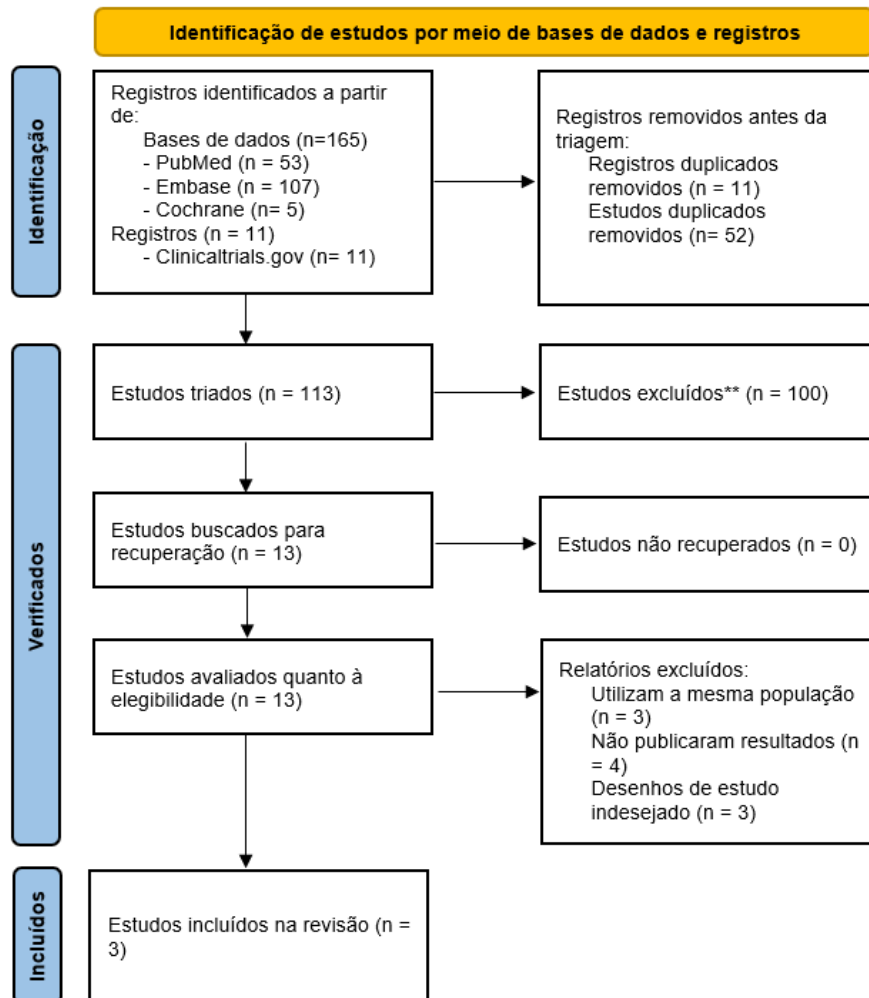
Para desfechos contínuos, foram extraídos médias e desvios-padrão, sendo os efeitos estimados por diferença de médias (DM) ou diferença de médias padronizada (DMP). Para desfechos dicotômicos, foi utilizado o risco relativo (RR), todos acompanhados de intervalos de confiança de 95%. A avaliação do risco de viés foi conduzida com as ferramentas RoB 2 e ROBINS-I, enquanto a certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE.

A síntese quantitativa foi realizada no software Review Manager (RevMan) utilizando modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi avaliada pelos testes Q de Cochran, índice I^2 e Tau^2 . Os resultados foram apresentados em tabelas descritivas. Quando apropriado, foram conduzidas análises de sensibilidade e subgrupos considerando tipo de estimulação, uso de medicação concomitante, faixa etária e duração da doença.

3 RESULTADOS

As pesquisas identificaram 165 estudos, das quais após a retirada dos duplicados ficaram 113, a partir da leitura do título e resumo foram retirados 100 deles por inelegibilidade e então houve a leitura integral dos estudos que restaram. Ao final do processo de seleção, três estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão sistemática. O detalhamento do processo de seleção encontra-se representado no fluxograma PRISMA 2020 (Figura 1).

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



Fonte: elaborado pelos próprios autores.

Os três estudos incluídos foram publicados entre 2015 e 2024, englobando amostras de 6 a 8 participantes por estudo, com total acumulado de 20 pacientes. Os desenhos metodológicos variaram entre estudo piloto duplo-cego controlado por sham (Kuhn *et al.*, 2014)

e estudos prospectivos abertos (Jiang *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2024).

Em todos os estudos com critérios diagnósticos descritos, foram aplicados os critérios NINCDS-ADRDA e/ou DSM-IV/V para confirmação do diagnóstico de DA. A gravidade da DA variou amplamente entre os estudos: leve a moderada (Kuhn *et al.*, 2014), moderada a grave (Jiang *et al.*, 2022) e grave (Xu *et al.*, 2024).

A localização anatômica da estimulação foi consistentemente descrita como NBM bilateral em todos os estudos, embora com variações na sub-região-alvo. Os parâmetros de estimulação, convergiram para frequência de 20 Hz e largura de pulso de 90 μ s, com voltagens variando entre 2,0–3,0 V. As características metodológicas e clínicas detalhadas dos estudos incluídos estão sintetizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Estudo (Autor, Ano)	Desenho do Estudo	País / Centro	Participantes (n; sexo)	Idade (média ± DP)	Gravidade da DA / Diagnóstico	Alvo Anatômico / Coordenadas	Parâmetros de Estimulação	Tempo de Seguimento
Kuhn <i>et al.</i> (2014)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Alemanha (Universidade de Colônia)	n = 6; 4 pacientes do sexo feminino e 2 do sexo masculino;	57-79 anos; 69.5 ± 7.7	DA leve a moderada (DSM-IV; NINCDS- ADRDA)	NBM bilateral (Ch4id, Ch4iv e/ou Ch4q)	Frequência: 20 Hz Largura de pulso: 90 µs Voltagem: 2,0– 3,0 V	12 meses (4 sem sham + 11 meses aberto)
Jiang <i>et al.</i> (2022)	Coorte prospectivo	China (Tiantan Hospital, Beijing)	n = 8; 5 pacientes do sexo feminino e 3 do sexo masculino;	59–78 anos; 66,6 ± 5,8	DA moderada a grave (MMSE 2–16)	NBM bilateral, região Ch4p (~7 mm posterior à CA; 7 mm inferior à linha CA-CP; 25 mm lateral) Eletrodo L301C (PINS); gerador G106R	Frequência: 20 Hz Largura de pulso: 90 µs Voltagem: 2,0– 3,0 V	12 meses (avaliações: basal, 1, 3, 6 e 12 meses)
Xu <i>et al.</i> (2024)	Coorte prospectivo	China (Hospital Geral PLA, Pequim)	n = 6; 5 pacientes do sexo feminino e 1 paciente do sexo masculino;	59-78 anos; 57.17 ± 5.8	DA grave (MMSE < 10)	NBM bilateral; planejamento via sistema estereotático robótico Remebot	Frequência: 20 Hz Largura de pulso: 90 µs Voltagem: 2,0– 3,0 V	12 meses (avaliações: 3 e 12 meses)

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

A magnitude e a direção dos efeitos cognitivos da ECP-NBM mostraram-se consistentemente heterogêneas entre os estudos, com padrão temporal recorrente: melhora ou estabilização precoce (1–3 meses), seguida de retorno gradual à trajetória natural de declínio em horizontes mais longos (6–12 meses). No estudo Fase I de Kuhn *et al.* (2014), o ADAS-Cog (desfecho primário) apresentou aumento médio de 3 pontos em 52 semanas (IC 95% –6,1 a 12,1; $p = 0,5$), achado interpretado como compatível com desaceleração da progressão, dado que a deterioração esperada em pacientes apenas medicados é de aproximadamente 4,5 pontos por ano. O MMSE permaneceu praticamente inalterado (variação média –0,3 pontos), em contraste com o declínio típico de cerca de 4 pontos anuais em pacientes pareados sob tratamento medicamentoso convencional. Quatro de seis pacientes (66,7%) foram considerados respondedores, definidos como estabilidade ou melhora do desfecho primário. A subescala de memória do ADAS-Cog mostrou melhora média de 1,8 pontos.

Nos estudos chineses, em populações sistematicamente mais graves, o padrão de benefício transitório foi reproduzido. Em Jiang *et al.* (2022), com oito pacientes com DA moderada a grave (MMSE basal 2–16), o MMSE apresentou melhora estatisticamente significativa em 1 mês (cinco em oito pacientes melhoraram) versus baseline ($p < 0,05$), sem diferença global ao longo de 12 meses (ANOVA, $p > 0,05$); o ADAS-Cog seguiu trajetória ascendente até o 12º mês (46,3 → 51,5; $p > 0,05$). Xu *et al.* (2024), em seis pacientes com DA grave (MMSE basal < 10; CDR 3), reproduziu o mesmo padrão: melhora pontual no MMSE (5,0 → 8,0) e no ADAS-Cog (51,5 → 45,5) aos 3 meses, com retorno aos valores basais ao final dos 12 meses ($p = 0,47$ e 0,06, respectivamente, na ANOVA de medidas repetidas). A Tabela 2 sintetiza os principais desfechos quantitativos.

Tabela 2 - Desfechos cognitivos quantitativos avaliados nos estudos incluídos

Avaliações cognitivas Xu <i>et al.</i> (2024)								
ESCALAS	BASELINE	1 MÊS	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	VARIAÇÃO (Δ)	P
MMSE	5,00 ± 2,19	4,50 ± 4,58	8,00 ± 3,84	6,17 ± 4,26	5,50 ± 4,04	4,33 ± 2,73	-0,63	0.47
MoCA	4,33 ± 1,86	4,33 ± 1,75	7,00 ± 4,24	5,83 ± 4,02	4,33 ± 3,14	3,67 ± 2,50	-1	0.26
ADAS-Cog	51,50 ± 10,50	51,33 ± 11,81	45,50 ± 16,36	49,00 ± 14,09	50,17 ± 12,42	52,33 ± 11,84	+0,83	0.06
CDR	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	0	-
Avaliação cognitiva Jiang <i>et al.</i> (2022)								
ESCALAS	BASELINE	1 MÊS	6 MESES	12 MESES	VARIAÇÃO (Δ)	P		
MMSE	7,30 ± 5,00	10,50 ± 4,80	8,60 ± 5,90	6,80 ± 6,00	-0,50	<0.05		
ADAS-Cog	46,30 ± 17,40	42,70 ± 19,00	48,30 ± 16,10	51,50 ± 17,00	+5,2	<0.05		
Avaliação cognitiva Kuhn <i>et al.</i> (2014)								
ESCALAS	BASELINE	6 SEMANAS	26 SEMANAS	52 SEMANAS	VARIAÇÃO (Δ)	P		
ADAS-Cog	20,2 ± 6,0	19,0 ± 10,0	20,0 ± 9,0	23,2 ± 13,0	+3	0.05		
ADAS-memória	10,0 ± 4,1	9,8 ± 3,9	10,7 ± 2,9	8,2 ± 2,3	-1,8	0.05		
ADAS-itens cognitivos	10,2 ± 5,5	9,3 ± 7,9	9,3 ± 7,1	14,8 ± 10,9	+4,6	0.05		
MMSE	19,2 ± 2,9	19,3 ± 4,0	19,2 ± 5,3	18,7 ± 6,7	-0,5	0.9		

Legenda: Valores expressos como média ± desvio-padrão. ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; CDR: Clinical Dementia Rating; MMSE: Mini-Mental State Examination; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; Fonte: Adaptado de Xu *et al.* (2024); Jiang *et al.* (2022); Kuhn *et al.* (2014).

O achado mais robusto e consistente identificado nesta revisão não se localiza no domínio cognitivo, mas no domínio neuropsiquiátrico através dos desfechos secundários. Xu *et al.* (2024), o estudo avaliou sistematicamente estes desfechos, demonstrou redução estatisticamente significativa e mantida ao longo de 12 meses no Neuropsychiatric Inventory (NPI: 28,8 → 18,7; $p < 0,001$), na escala Hamilton de Depressão (HAM-D: 21,0 → 15,8; $p = 0,04$), na escala Hamilton de Ansiedade (HAM-A: 16,8 → 15,3; $p = 0,04$) e no índice de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI: 15,0 → 10,7; $p = 0,01$). Concomitantemente, observou-se redução significativa da carga do cuidador medida pelo Zarit Burden Interview (51,7 → 46,0; $p = 0,02$). Esse padrão sugere que, mesmo em estágios graves da doença e na ausência de modificação consistente do declínio cognitivo, a ECP-NBM pode produzir benefício clinicamente relevante sobre sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD), domínio reconhecidamente refratário à terapêutica farmacológica e responsável por substancial sobrecarga assistencial.

Os relatos qualitativos dos demais estudos são compatíveis com essa observação: Jiang *et al.* (2022) documentou redução transitória da agitação. Tais elementos, embora insuficientes para meta-análise formal por ausência de instrumentos padronizados de aferição na maioria dos estudos, sugerem que o efeito da ECP-NBM pode estar primariamente mediado por modulação do tônus colinérgico cortical e por alterações na conectividade de redes envolvendo o hipocampo e o córtex frontoparietal, hipótese diretamente testada e sustentada por esse estudo.

Em Kuhn *et al.* (2014) a qualidade de vida foi um dos elementos estudados, que consiste em uma autoavaliação do paciente variando de 1 a 10, nesse âmbito apresentou uma leve redução, passando de 5,7 para 5,5 após 12 meses. A avaliação da qualidade de vida realizada pelos familiares também permaneceu estável, com discreto aumento de 5,9 para 6,0 após 12 meses. Os desfechos secundários estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Apresentação dos sintomas secundários avaliados pelos estudos incluídos

Avaliação da qualidade de vida, sintomas neuropsiquiátricos e sobrecarga do cuidador Xu <i>et al.</i> (2024)							
ESCALAS	BASELINE	1 MÊS	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES	P
BI	59,17 ± 15,94	58,33 ± 17,51	63,50 ± 18,10	59,17 ± 17,73	55,83 ± 15,94	52,50 ± 17,75	0.19
FAQ	27,83 ± 1,33	27,83 ± 1,60	26,67 ± 1,63	27,67 ± 1,97	28,17 ± 1,94	28,33 ± 2,07	0.40
FIM	68,00 ± 20,07	69,00 ± 22,95	74,67 ± 28,54	72,67 ± 26,67	67,33 ± 30,66	63,50 ± 26,44	0.44
NPI	28,83 ± 4,49	28,33 ± 3,50	16,33 ± 1,75	17,33 ± 2,73	18,00 ± 2,37	18,67 ± 2,66	0.00
HAM-A	16,83 ± 5,23	17,67 ± 5,72	12,67 ± 4,27	14,00 ± 5,10	14,00 ± 5,37	15,33 ± 5,16	0.04
HAM-D	21,00 ± 4,86	19,50 ± 5,58	14,83 ± 4,71	15,33 ± 4,37	15,50 ± 4,32	15,83 ± 5,04	0.04
PSQI	15,00 ± 1,10	15,33 ± 0,82	9,83 ± 3,87	10,33 ± 2,81	10,50 ± 2,81	10,66 ± 2,58	0.01
ZBI	51,67 ± 6,74	50,17 ± 7,78	44,33 ± 9,07	45,33 ± 9,05	45,17 ± 2,28	46,00 ± 9,19	0.02
Avaliação afetiva e estadiamento clínico Kuhn <i>et al.</i> (2014)							
ESCALAS	BASELINE	6 SEMANAS	26 SEMANAS	52 SEMANAS	P		
BDI-II	3,7 ± 3,4	2,5 ± 3,8	2,8 ± 4,7	3,4 ± 5,4	0.02		
HAM-D	1,2 ± 0,8	1,3 ± 1,6	1,2 ± 1,8	0,6 ± 0,9	0.02		
CDR	0,83 ± 0,3	—	—	0,83 ± 0,3	0.01		

Legenda: Valores expressos como média ± desvio-padrão. BDI-II: Beck Depression Inventory – 2nd edition; BI: Barthel Index; CDR: Clinical Dementia Rating; DMN: default mode network; FAQ: Functional Activities Questionnaire; FIM: Functional Independence Measure; FPN: frontoparietal network; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HIPPP: hippocampal network; NPI: Neuropsychiatric Inventory; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SN: salience network; ZBI: Zarit Burden Interview. Fonte: Adaptado de Xu *et al.* (2024); Kuhn *et al.* (2014).

Os três estudos relataram boa tolerabilidade do procedimento cirúrgico e da estimulação crônica, sem ocorrência de eventos adversos graves diretamente relacionados à neuroestimulação. Em Kuhn *et al.* (2014), foram registrados dois eventos adversos sérios decorrentes de falhas técnicas em conectores do gerador de pulso, que demandaram revisão cirúrgica do dispositivo, sem sequelas clínicas. Um paciente relatou inquietação interna em estimulações com voltagem superior a 5 V, sintoma que regrediu após ajuste paramétrico. Em Jiang *et al.* (2022) e Xu *et al.* (2024), todos os pacientes toleraram bem o procedimento, sem hemorragias intracranianas, infecções no sítio cirúrgico, alterações motoras ou efeitos colaterais neurológicos persistentes atribuíveis à estimulação. Esses achados convergentes reforçam o perfil de segurança aceitável da ECP-NBM em pacientes com DA, mesmo em estágios avançados da doença.

A avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I), em virtude de desenhos não randomizados entre os estudos incluídos. Para o único estudo com componente randomizado controlado por sham (Kuhn *et al.*, 2014), a fase duplo-cega foi avaliada complementarmente pela ferramenta RoB 2. Cada estudo foi classificado quanto a sete domínios: (D1) viés decorrente de fatores de confusão; (D2) viés na seleção dos participantes; (D3) viés na classificação das intervenções; (D4) viés decorrente de desvios das intervenções pretendidas; (D5) viés decorrente de dados faltantes; (D6) viés na mensuração dos desfechos; e (D7) viés na seleção do resultado relatado. O risco global foi categorizado como baixo, moderado, sério ou crítico, conforme orientação do Cochrane Handbook (Higgins *et al.*, 2022). A síntese visual da avaliação por ROBINS-I encontra-se na Figura 2, e a síntese visual da avaliação por RoB-2 na Figura 3.

Figura 2 - Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta ROBINS-I

Estudo	D1: Confundimento	D2: Seleção	D3: Classificação	D4: Desvios	D5: Dados Faltantes	D6: Mensuração	D7: Reporte Seletivo	RISCO GLOBAL
Kuhn <i>et al.</i> (2015)	M	M	B	M	B	B	M	MODERADO
Jiang <i>et al.</i> (2022)	M	M	B	B	B	B	B	MODERADO
Xu <i>et al.</i> (2024)	M	M	B	M	M	B	M	MODERADO

D1 = Confundimento; D2 = Seleção dos participantes; D3 = Classificação das intervenções; D4 = Desvios das intervenções pretendidas; D5 = Dados faltantes; D6 = Mensuração dos desfechos; D7 = Seleção do resultado relatado. Códigos: B = Baixo (verde); M = Moderado (amarelo); S = Sério (vermelho); C = Crítico (vermelho intenso). O risco global corresponde ao domínio com a pior classificação, conforme orientação da ferramenta ROBINS-I (Sterne *et al.*, 2016). Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 3 - Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos pela ferramenta ROB-II

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
	<i>Processo de randomização</i>	<i>Desvios da intervenção pretendida</i>	<i>Dados de desfecho ausentes</i>	<i>Aferição do desfecho</i>	<i>Seleção do resultado relatado</i>	
Kuhn et al. (2015) – fase duplo-cega cruzada	Algumas preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações

Legenda: D1 = viés decorrente do processo de randomização; D2 = viés devido a desvios da intervenção pretendida; D3 = viés decorrente de dados de desfecho ausentes; D4 = viés na aferição do desfecho; D5 = viés na seleção do resultado relatado. Classificação: Baixo (verde); Algumas preocupações (amarelo); Alto (laranja).
 Fonte: Elaborado pelo autor (2026), com base em Sterne *et al.* (2019).

4 DISCUSSÃO

Os achados encontrados nesta revisão, mesmo com uma baixa quantidade amostral (20 pacientes), sustentam padrões que merecem aprofundamento analítico. Primeiro, há um padrão consistente de melhora cognitiva precoce e transitória, sem manutenção dos ganhos no longo prazo. Segundo os efeitos sobre sintomas neuropsiquiátricos e qualidade do sono mostraram-se mais robustos e duradouros que os efeitos cognitivos. Terceiro, o procedimento apresentou perfil de segurança aceitável mesmo em pacientes com DA grave, reabrindo a discussão sobre a janela terapêutica ideal para a intervenção. Esses achados, quando confrontados com a literatura consolidada sobre neuromodulação em demências, suscitam reflexões metodológicas, mecanísticas e clínicas que serão exploradas a seguir.

Sobre o padrão cognitivo, um dos efeitos marcantes desse estudo é a melhora precoce e estatisticamente relevante nos escores cognitivos durante o primeiro a terceiro mês de estimulação, com retorno progressivo aos valores basais ao final dos 12 meses, observado tanto Jiang *et al.* (2022) quanto Xu *et al.* (2024). Esse fenômeno, reproduzido em populações com gravidade distinta, sugere que a resposta inicial pode refletir um efeito agudo da neuromodulação colinérgica e da reorganização funcional de redes corticais, não sustentado pela progressão neuropatológica subjacente.

Isso é compatível com a hipótese mecanística proposta por YU, H. *et al* (2019), segundo a qual a estimulação de baixa frequência (20 Hz) do NBM aumenta agudamente a liberação de acetilcolina nos terminais corticais. Tal efeito tende a se atenuar com o tempo em decorrência de dois mecanismos complementares: a perda progressiva de neurônios colinérgicos viáveis no NBM, que reduz o substrato celular responsivo à estimulação, e a possível dessensibilização dos receptores muscarínicos pós-sinápticos sob estimulação tônica e contínua.

Sobre os efeitos secundários, eles se mostraram extremamente inovadores e cientificamente promissores, a redução estatisticamente significativa dos escores NPI, HAM-A, HAM-D e PSQI com manutenção da melhora ao longo de 12 meses, representa magnitude de efeito raramente observada em intervenções farmacológicas convencionais. estabelecendo um perfil terapêutico amplo, que transcende o desfecho cognitivo isolado tradicionalmente perseguido pela literatura.

Esses efeitos são sustentados não apenas pelos estudos incluídos, mas também são observados em relatos de casos, Zhang *et al.* (2021) descreveu melhora do reconhecimento de familiares e da capacidade de evocar nomes dos filhos, Kuhn *et al.* (2015) registrou desaparecimento da agnosia de relógio, assim, pela grande heterogeneidade garantida nos

estudos alocados e por ser algo descrito em casos na literatura, esses sintomas secundários são alvo direto da ECP no NBM.

A meta-análise de Brodaty e Donkin (2009), referência consolidada na literatura sobre cuidadores em demência, demonstrou que cuidadores de pacientes com DA apresentam taxas de transtornos psiquiátricos até três vezes superiores às da população geral, com prevalência elevada de depressão, ansiedade e síndrome de burnout. Essa população também se beneficiou da melhora do quadro neuropsiquiátrico dos doentes, resultado obtido pela redução estatisticamente significativa do escore Zarit Burden Interview (ZBI) observada em Xu *et al.* (2024), esses desfechos secundários assumem papel central no prognóstico funcional, na sustentabilidade do cuidado domiciliar e na qualidade de vida, tanto do paciente quanto dos cuidadores.

A heterogeneidade clínica entre os estudos incluídos permite reflexão relevante sobre a janela terapêutica ideal para a ECP-NBM. Kuhn *et al.* (2014) avaliou DA leve a moderada (MMSE 18–26), Jiang *et al.* (2022) incluíram pacientes moderados a graves (MMSE 2–16) e Xu *et al.* (2024) selecionaram exclusivamente pacientes com DA grave (MMSE < 10; CDR = 3). De forma contraintuitiva, os efeitos sobre desfechos não cognitivos, particularmente sintomas neuropsiquiátricos e sobrecarga do cuidador, foram mais evidentes na coorte com DA grave, ao passo que os efeitos cognitivos precoces foram observados em todos os estágios de gravidade. Esse achado contraria a expectativa tradicional de que apenas pacientes em estágios iniciais responderiam favoravelmente à neuromodulação. Além de que os três estudos apresentaram quadro de segurança e aceitabilidade muito positivo à ECP por apresentarem poucos efeitos adversos e nenhuma complicação grave relatada nos estudos.

A interpretação dos achados desta revisão deve ser cautelosa, em razão de limitações metodológicas substanciais identificadas tanto no nível dos estudos primários quanto da revisão como um todo. No plano dos estudos individuais, as principais limitações incluem: (i) tamanho amostral reduzido, o que compromete o poder estatístico; (ii) ausência de grupo controle paralelo, à exceção da fase duplo-cega cruzada de Kuhn *et al.* (2014); (iii) manutenção da terapia anticolinesterásica concomitante, que limita a atribuição inequívoca dos efeitos observados à intervenção; (iv) ausência de cegamento dos avaliadores nas fases abertas, fator particularmente relevante para desfechos neuropsiquiátricos baseados em escalas heteroaplicadas; e (v) heterogeneidade dos parâmetros de estimulação e da topografia exata do alvo (Ch4-im versus Ch4-p), o que dificulta a comparação direta entre os estudos.

No plano da própria revisão, três limitações merecem destaque: número reduzido de

estudos incluídos, o que impossibilitou a realização de metanálise quantitativa; de análises de sensibilidade robustas e da avaliação formal do viés de publicação por meio de funnel plot; e a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, que restringiu a síntese a uma abordagem qualitativa narrativa. Apesar dessas limitações, a estratégia metodológica adotada, alinhada às recomendações PRISMA 2020 (PAGE et al., 2022) assegura a transparência e a reprodutibilidade dos achados aqui apresentados.

Sob a ótica da prática clínica, os achados desta revisão sustentam a interpretação de que a ECP-NBM ainda deve ser considerada uma intervenção experimental, não apta a ser incorporada à rotina assistencial em pacientes com DA. Contudo, o perfil de segurança favorável e os benefícios consistentes sobre sintomas neuropsiquiátricos e qualidade do sono justificam a continuidade da investigação clínica, especialmente em pacientes refratários ao tratamento farmacológico convencional e com sobrecarga sintomática expressiva. A ausência de eventos adversos graves diretamente relacionados à estimulação nos três estudos analisados, particularmente em uma população idosa e fragilizada, constitui evidência relevante de viabilidade técnica, mesmo em estágios avançados da DA. Sendo essencial o desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados multicêntricos para confirmar os achados preliminares aqui descritos.

5 CONCLUSÃO

Em síntese, esta revisão sistemática evidencia que a ECP-NBM constitui uma intervenção tecnicamente viável, segura e potencialmente eficaz em domínios clínicos diversos da DA, embora com benefícios cognitivos predominantemente transitórios nos protocolos contínuos atuais. O perfil terapêutico emergente, caracterizado por melhora robusta dos sintomas neuropsiquiátricos, dos distúrbios do sono e da sobrecarga do cuidador, com evidências objetivas de modulação de redes neurais funcionais, sugere que a ECP-NBM pode representar não apenas uma estratégia de preservação cognitiva, mas uma abordagem multidimensional de neuromodulação na DA. A confirmação desses achados em ensaios clínicos randomizados controlados, idealmente com protocolos otimizados de estimulação e seleção criteriosa de pacientes, será determinante para definir o real papel desta intervenção no arsenal terapêutico das demências neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- ABUBAKAR, M. B. et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, n. 1, p. 742408, 30 mar. 2022.
- ALIREZA, M. et al. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 17, 13 abr. 2023.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 17, n. 3, 23 mar. 2021.
- BORBA, R. A. P. et al. Evaluation of Deep Brain Stimulation (DBS) for Alzheimer's Disease Treatment: a systematic literature review. **JBNC - Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 35, n. 2, p. 56–66, 2024.
- BRODATY, H.; DONKIN, M. Family caregivers of people with dementia. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 217–228, 2009.
- DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2 ago. 2019.
- DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227–235, 2019.
- ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 4, p. 1104–1112, dez. 2005.
- HARTMANN, D. et al. Prevalence of Alzheimer's disease according to anticholinesterase drug usage from 2012 to 2017 in the state of Paraná, Brazil. *F1000Research*, 24 jun. 2020.
- 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.
- HUANG, J. **Alzheimer disease**. [S.l.], 2025. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/delirium-and-dementia/alzheimer-disease?>. Acesso em: 28 set. 2025.
- JIANG, Y. et al. Bilateral deep brain stimulation of nucleus basalis of Meynert for Alzheimer's disease: a case series study. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, 2022.
- KUHN, J. et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 353–360, 6 maio 2014.
- KUHN, J. et al. Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert in Early Stage of Alzheimer's Dementia. **Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation**, v. 8, p. 838-849, 2015.

KUMAR, A. et al. Alzheimer disease. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 31, n. 2, 2022.

PASCHALIDIS, M. et al. Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000–2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 32, p. e2022886, 12 maio 2023.

STERN, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, p. 14898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.14898.

STERN, J. A. C. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, v. 355, p. i4919, 2016. DOI: 10.1136/bmj.i4919.

XU, J. et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert improves neuropsychiatric symptoms and sleep quality in severe Alzheimer's disease: a prospective study. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 16, 2024.

YU, H. et al. Deep brain stimulation in Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. **Molecular Neurodegeneration**, Londres, v. 14, n. 33, 2019. DOI: 10.1186/s13024-019-0331-9.

ZHANG, K. et al. Deep brain stimulation in the treatment of Alzheimer's disease: clinical applications and mechanisms. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, 2021.

APÊNDICES

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

Base de Dados	Estratégia de Busca
<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL) via <i>Cochrane Library</i>	#1 "Alzheimer Disease" OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD)) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) #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) #3 "Basal Nucleus of Meynert" OR (Meynert Basal Nucleus) OR (Nucleus Basalis of Meynert) OR (Basal Magnocellular Nucleus) OR (Magnocellular Nucleus, Basal) OR (Nucleus, Basal Magnocellular) OR (Nucleus Basalis Magnocellularis) OR (Basal Ganglia of Meynert) #4 #1 AND #2 AND #3
<i>Excerpta Medica Database</i> (EMBASE) via Elsevier	#1 'Alzheimer disease'/exp OR 'Alzheimer disease' OR 'Alzheimer's disease' OR 'Alzheimers disease' OR 'Alzheimer dementia' OR 'alzheimer fibrillary change' OR 'alzheimer fibrillary lesion' OR 'alzheimer neurofibrillary change' OR 'alzheimer neurofibrillary degeneration' OR 'alzheimer neuron degeneration' OR 'alzheimer perusini disease' OR 'alzheimer sclerosis' OR 'alzheimer syndrome' OR 'alzheimer's disease' OR 'Alzheimers disease' OR 'cortical sclerosis, diffuse' OR 'dementia, alzheimer' OR 'diffuse cortical sclerosis' OR 'late onset alzheimer disease' OR 'Alzheimer 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' #3 'basal nucleus of Meynert' OR 'Meynert nucleus' OR 'nucleus basalis of Meynert' OR 'nucleus of Meynert' OR 'nucleus, basal meynert' OR 'Meynert basal nucleus' #4 #1 AND #2 AND #3
<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed®</i>	#1 "Alzheimer Disease"[Mesh] OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD)) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) #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) #3 "Basal Nucleus of Meynert"[Mesh] OR (Meynert Basal Nucleus) OR (Nucleus Basalis of Meynert) OR (Basal Magnocellular Nucleus) OR (Magnocellular Nucleus, Basal) OR (Nucleus, Basal Magnocellular) OR (Nucleus Basalis Magnocellularis) OR (Basal Ganglia of Meynert) #4 #1 AND #2 AND #3

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

Base de Dados	Estratégia de Busca
ClinicalTrials.gov	Condition/disease: Alzheimer disease Intervention/treatment: Deep Brain Stimulation
<i>Google Scholar</i>	"Alzheimer Disease" OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD)) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) 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) AND "Basal Nucleus of Meynert" OR (Meynert Basal Nucleus) OR (Nucleus Basalis of Meynert) OR (Basal Magnocellular Nucleus) OR (Magnocellular Nucleus, Basal) OR (Nucleus, Basal Magnocellular) OR (Nucleus Basalis Magnocellularis) OR (Basal Ganglia of Meynert)

APÊNDICE C - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO ELETRÔNICA



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI
REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINOVAFAPI

**Termo de Autorização para Publicação Eletrônicas de Teses, Dissertações e Trabalhos
de Conclusão de Curso no Repositório Institucional do Centro Universitário
UNINOVAFAPI**

1. Identificação do Material Bibliográfico:

☐ Tese
☐ Dissertação
☐ Monografia
☒ TCC Artigo

2. Identificação do Trabalho Científico:

Curso de Graduação: <u>Medicina</u>
Título: <u>ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão sistemática</u>
Data da Defesa: <u>29/05/2026</u>

3. Identificação da Autoria:

Autor: <u>João Victor Lima Pedrosa.</u>
Orientador: <u>Gustavo Sousa Noletto.</u>
Coorientador: _____
Membros da Banca: <u>João Victor Lima Pedrosa.</u>

AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAÇÃO NO REPOSITÓRIO DA BIBLIOTECA

Autorizo ao Centro Universitário UNINOVAFAPI a disponibilizar gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral da publicação supracitada, de minha autoria, em seu repositório, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão pela Internet, a título de divulgação da produção científica gerada pelo Centro Universitário a partir desta data. Ainda por este termo, eu, abaixo assinado, assumo a responsabilidade de autoria do conteúdo do referido trabalho científico, estando ciente das sanções legais previstas referentes ao plágio.

Local: Teresina (PI)

Data: 29/05/2026

João Victor Lima Pedrosa.
Assinatura do(a) Autor(a):

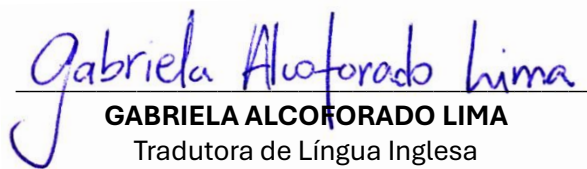


ANEXOS

ANEXO A: DECLARAÇÃO DE REVISÃO DA 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 revisei a tradução para a língua Inglesa do resumo do artigo intitulado **ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão sistemática**, de autoria de João Víctor Lima Pedrosa, apresentado ao curso de Medicina como requisito para obtenção do título de Médico.

Teresina – PI, 19 de Junho de 2026.


GABRIELA ALCOFORADO LIMA
Tradutora de Língua Inglesa

ANEXO B – DECLARAÇÃO DE REVISÃO ORTOGRÁFICA

Eu, Michelly Loiola Brandim, professora licenciada em Letras-Português pela Universidade Estadual do Piauí, devidamente reconhecida pelo Ministério de Educação, declaro para os devidos fins de direito que realizei a correção ortográfica do TCC “ESTIMULAÇÃO CEREBRAL PROFUNDA DO NÚCLEO BASAL DE MEYNERT PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão sistemática” apresentado ao curso de Medicina como requisito para obtenção do título médico. Declaro ainda que o presente trabalho se encontra de acordo com as normas ortográficas e gramaticais vigentes.

Teresina, 18 de junho de 2026.



Documento assinado digitalmente

MICHELLY LOIOLA BRANDIM

Data: 18/06/2026 21:42:21-0300

Verifique em <https://validar.it.gov.br>

ANEXO C - RELATÓRIO DE PLÁGIO



Relatório

Sob a ótica da prática clínica, os achados desta revisão sustentam a interpretação de que a [...]

SIMILARIDADE



RISCO



Nenhuma semelhança encontrada, nenhuma preocupação.

Plagium verificou 28 sentenças e encontrou documentos que foram analisados e comparados com o texto que você enviou. No entanto, eles não fazem uso do texto que você enviou.



DOCUMENTO

[dc0ccf4b-99ca-400e-b543-c5aca2391171](#)

DATA

21/05/2026