

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Cleice Mara Gonçalves Coelho Tertuliano

**AVALIAÇÃO COGNITIVA APÓS CIRURGIA DE DERIVAÇÃO VENTRICULAR EM
PACIENTES COM HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE**

Manaus

2023

Cleice Mara Gonçalves Coelho Tertuliano

**AVALIAÇÃO COGNITIVA APÓS CIRURGIA DE DERIVAÇÃO VENTRICULAR EM
PACIENTES COM HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE**

Defesa de Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Amazonas para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Robson Luis Oliveira
de Amorim

Manaus

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

T332a	<p>Tertuliano, Cleice Mara Gonçalves Coelho</p> <p>Avaliação cognitiva após cirurgia de derivação ventricular em pacientes com hidrocefalia de pressão normal : revisão sistemática com metanálise / Cleice Mara Gonçalves Coelho Tertuliano . 2023 125 f.: il. color; 31 cm.</p> <p>Orientador: Robson Luis Oliveira de Amorim Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.</p> <p>1. Hidrocefalia de pressão normal. 2. Avaliação cognitiva. 3. Avaliação neuropsicológica. 4. Derivação ventriculoperitoneal. I. Amorim, Robson Luis Oliveira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título</p>
-------	--

Cleice Mara Gonçalves Coelho Tertuliano

**AVALIAÇÃO COGNITIVA APÓS CIRURGIA DE DERIVAÇÃO VENTRICULAR EM
PACIENTES COM HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL: REVISÃO SISTEMÁTICA
COM METANÁLISE**

Defesa de Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós Graduação em Ciências da
Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade
Federal do Amazonas para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 17 de outubro de 2023.

PROF.DR.ROBSON LUIS OLIVEIRA DE AMORIM – ORIENTADOR - PRESIDENTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM

PROF. DR. ARTHUR MAYNART PEREIRA OLIVEIRA - MEMBRO EXTERNO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – UFSE

PROF.DR.JOSÉ HUMBERTO DA SILVA FILHO – MEMBRO INTERNO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM

PROF. DR. ROCKSON COSTA PESSOA SUPLENTE EXTERNO

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS – UEA

PROF. DR. DAVI LOPES NETO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo aos meus pais, Edma e Dorinato e em especial ao meu falecido pai que através deste estudo, em vida, pode ter um diagnóstico e tratamento para Hidrocefalia de Pressão Normal.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação e a gestão do PPGCIS – UFAM, sempre atenciosos, prontos e preocupados com a qualidade do ensino e funcionamento do curso.

Aos colegas de mestrado em Ciências da Saúde, pelos momentos de convívio que, por motivo da covid 19, foram online, na maioria do tempo, mas que não impediu a troca de conhecimento, acolhimento, apoio e demonstração de afeto, nos momentos de maior desafio das disciplinas.

Ao pessoal da Secretaria Acadêmica, em especial, Eliomar Junior, pela eficiência e simpatia. Meu muito Obrigada!

A todos os professores que participaram desta jornada, sempre solícitos, até mesmo fora do horário do curso. Meus sinceros agradecimentos.

Ao meu orientador, que se portou como só os mestres fazem. Acreditando no meu trabalho, deu-me a liberdade necessária, dividindo as expectativas, e, acolhendo minhas descobertas diagnósticas no contexto familiar, revertendo o quadro de sintomas de meu pai, em HPN. Minha especial admiração e gratidão.

Ao meu revisor de pares, Bruno Mori pela disponibilidade de tempo, pelo apoio e acolhimento técnico nos momentos de angústia e dúvidas. Minha eterna gratidão!

À minha colega e também revisora Gabriella Pessoa, pela ajuda e dedicação.

À minha amiga e colega de curso Marcela Bezerra que se engajou comigo nesse projeto, do início ao fim, e me fortaleceu nos momentos de dúvida e incertezas, com muito afeto e incansável preocupação.

Aos autores dos artigos estudados, que permitiram esta pesquisa de revisão sistemática com metanálise.

Ao meus filhos Luca Yohan, Maria Luísa e Lisandra e ao meu esposo Jorge Enrique que souberam tolerar e compreender que a viagem era para dedicação ao estudo e não para o lazer, assim como tiveram muita paciência comigo nesses últimos três anos. Agradeço por isso, pelo carinho e prometo reverter numa outra viagem!

A Deus, por ter iluminado minha amiga Marcela Bezerra em convidar-me para este projeto e, finalmente, a todos que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a chegar até aqui. Muito Obrigada!

RESUMO

Tertuliano, CMGC. Avaliação cognitiva após cirurgia de derivação ventricular em pacientes com hidrocefalia de Pressão Normal: Revisão sistemática com Metanálise. [dissertação]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas, Programa de pós graduação em ciências da saúde, 2023.

Introdução e Objetivos: A hidrocefalia de pressão normal (HPN) caracteriza-se por distúrbio da marcha, incontinência urinária e declínio cognitivo, ocorrendo em uma incidência de 0,5 a 2,9% de idosos com mais de 65 anos. Esta condição é considerada uma das raras etiologias “reversíveis” de demência. A cirurgia de derivação com drenagem liquórica definitiva é o tratamento de escolha. Entretanto, a melhora cognitiva não parece ser homogênea em todos os domínios, com evidência de benefício ainda controversa. Portanto, nosso objetivo foi identificar se há melhora cognitiva após a cirurgia de derivação liquórica definitiva por meio de revisão sistemática com metanálise.

Métodos: Esta revisão foi registrada na plataforma PROSPERO, sob o nºCRD42022271073. Utilizamos os descritores DECS, MESH e as buscas foram realizadas nas bases Medline, Cochrane, Clinical Trials, Lilac’s e Embase. Dois avaliadores independentes fizeram a busca, extração e a avaliação da qualidade metodológica, que foi feita por meio da ferramenta Rayann. A metanálise foi realizada utilizando o modelo de efeitos aleatórios. **Resultados:** Foram encontrados 676 estudos, sendo que 30 trabalhos foram incluídos para análise descritiva e quantitativa. A totalidade dos estudos foram observacionais e na sua maioria (28/93%) apresentaram baixa qualidade metodológica. Apenas um trabalho foi realizado em país em desenvolvimento e o mini-exame do estado mental (MEEM) foi o teste mais prevalente para avaliar as funções cognitivas (24/ 80%). Na metanálise, houve melhora no MEEM (diferença média=-2,34, IC95% -3,25, -1,44, I² 71,76%). Na subclassificação dos grupos de acordo com a qualidade metodológica dos trabalhos, houve redução do tamanho de efeito do MEEM. Todas as metanálises realizadas para os diversos domínios cognitivos apresentaram heterogeneidade superior a (17,89%). Os domínios cognitivos que não evidenciaram melhora foram memória visual e memória verbal recente. **Conclusões:** A cirurgia de derivação liquórica permanente parece exercer influência satisfatória sobre a cognição, principalmente na performance cognitiva global, função executiva que recruta da audição, velocidade de raciocínio, memória verbal tardia e fluência semântica. Porém, os estudos em sua maioria apresentam baixa qualidade metodológica e a metanálise apresentou elevada heterogeneidade, o que gera incerteza na afirmação absoluta de que a derivação determina melhora da cognição.

Palavras-chave: Hidrocefalia de pressão normal, Avaliação cognitiva, Avaliação neuropsicológica, Derivação ventrículoperitoneal.

ABSTRACT

Tertuliano, CMGC. Cognitive assessment after cerebrospinal fluid shunt surgery in patients with normal pressure hydrocephalus: systematic review with meta-analysis. [dissertation]. Manaus: Federal University of Amazonas, Postgraduate Program in Health Sciences, 2023.

Introduction and Objectives: Normal pressure hydrocephalus (NPH) is characterized by gait disturbance, urinary incontinence, and cognitive decline, occurring in an incidence of 0.5 to 2.9% in individuals over 65 years old. This condition is considered one of the rare "reversible" causes of dementia. Definitive cerebrospinal fluid shunt surgery is the treatment of choice. However, cognitive improvement does not seem to be consistent across all domains, with evidence of benefit still being controversial. Therefore, our objective was to identify if there is cognitive improvement after definitive cerebrospinal fluid shunt surgery through a systematic review with meta-analysis. **Methods:** This review was registered on the PROSPERO platform under the number CRD42022271073. We used the DESC and MESH descriptors, and searches were conducted in the Medline, Cochrane, Clinical Trials, Lilac's, and Embase databases. Two independent evaluators performed the search, data extraction, and methodological quality assessment, which was done using the Rayann tool. Meta-analysis was conducted using the random-effects model. **Results:** A total of 676 studies were found, with 30 studies included for descriptive and quantitative analysis. All studies were observational, and the majority (28/93%) had low methodological quality. Only one study was conducted in a developing country, and the Mini-Mental State Examination (MMSE) was the most prevalent test for assessing cognitive functions (24/80%). In the meta-analysis, there was an improvement in the MMSE (mean difference, -2.34, 95% CI -3.25, -1.44, I² 71.76%). When subcategorized by the methodological quality of the studies, the effect size of the MMSE decreased. All meta-analyses conducted for various cognitive domains showed heterogeneity exceeding 17.89%. Cognitive domains that did not show improvement were visual memory and recent verbal memory. **Conclusions:** Permanent cerebrospinal fluid shunt surgery appears to have a satisfactory influence on cognition, especially in global cognitive performance, executive function involving vision, reasoning speed, late verbal memory, and semantic fluency. However, most studies have low methodological quality, and the meta-analysis showed high heterogeneity, which raises uncertainty about the absolute assertion that shunting leads to cognitive improvement.

Keywords: Normal pressure hydrocephalus, Cognitive assessment, Neuropsychological assessment, Ventriculoperitoneal shunt.

LISTA DE SIGLAS

CNS	Conselho Nacional de Saúde
COWA	Controlled oral word association
DVP	Derivação Ventriculoperitoneal
DLP	Derivação Lombo-peritoneal
Dr.	Doutor
FAB	Frontal Assessment Battery
FAS	Phonemic verbal fluency
HPN	Hidrocefalia de Pressão Normal
HPNi	Hidrocefalia de Pressão Normal Idiopática
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
TCE	Traumatismo crânio-encefálico
PIC	Pressão Intracraniana
ΔP	Pressão de fechamento de Válvula
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MMEM	Mini Exame do Estado Mental
NIH	National Institute of Health
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RAVLT	Rey Auditory-Verbal Learning Test
TMT	Trial Making Test
FDT	Teste dos Cinco Dígitos

LISTA DE SÍMBOLOS

%	número relativo
h	hora
mg/dl	miligramo por decilitro
min	minuto
ml	mililitro
nº	número absoluto
s	Segundos

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Dr. Salomón Hakim explicando o mecanismo da hidrocefalia de pressão normal
- Figura 2** Pneumoencefalografia do primeiro paciente de Salomón Hakim com HPN, que apresentou ventriculomegalia e, no entanto, PIC normal. Estas imagens foram publicadas em sua tese, intitulada: *Some observations on C.S.F. pressure. Hydrocephalic syndrome in adults with "Normal" C.S.F. pressure* [Tese]. Bogotá, Colombia: Universidade Javeriana da Faculdade de Medicina; 1964. p.71
- Figura 3** Etapas de elaboração da pesquisa
- Figura 4** Fluxograma dos artigos encontrados nos bancos de dados
- Figura 5** *Forest Plot* FDT
- Figura 6** *Forest Plot* TMT- A
- Figura 7** *Forest Plot* TMT-B
- Figura 8** *Forest Wais (aritmética)*
- Figura 9** *Forest Plot* Wais (dígitos span)
- Figura 10** *Forest Plot* Stroop
- Figura 11** *Forest Plot* FAB
- Figura 12** *Forest Plot* MMSE
- Figura 13** Análise de subgrupos teste MMSE – variável viés dos estudo
- Figura 14** Gráfico *Bubble Plot*
- Figura 15** Análise de subgrupos teste MMSE – variável tempo de avaliação
- Figura 16** *Forest plot* Fluência Semântica
- Figura 17** *Forestl plot* Boston
- Figura 18** *Forest plot* RAVLT retenção
- Figura 19** *Forest plot* RAVLT total
- Figura 20** *Forest plot* RAVLT tardio
- Figura 21** *Forest plot* Figuras complexas de rey cópia

- Figura 22** *Forest plot* Figuras complexas de memória
- Figura 23** *Funnel plot* MMSE
- Figura 24** *Funnel plot* FDT
- Figura 25** *Funnel plot* TMT - A
- Figura 26** *Funnel plot* TMT-B
- Figura 27** *Funnel plot* Fluência Semântica
- Figura 28** *Funnel plot* RAVLT
- Figura 29** *Funnel plot* RAVLT tardio
- Figura 30** *Funnel plot* Boston
- Figura 31** *Funnel plot* FAB
- Figura 32** *Funnel plot* Figuras Complexas de Rey memória
- Figura 33** *Funnel plot* WAIS (dígitos spam)
- Figura 34** *Funnel plot* WAIS (aritmética)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Testes e domínios extraídos dos estudos analisados.

Tabela 2 Características dos estudos incluídos

Tabela 3 Avaliação do risco de viés e qualidade metodológica – Robvis

Tabela 4 Perfil das evidências e sumário Grade.

Tabela 5 Estudos excluídos e motivo da exclusão

Tabela 6 Dados extraídos para metanálise FDT

Tabela 7 Dados extraídos para metanálise TMT- A

Tabela 8 Dados extraídos para metanálise TMT-B

Tabela 9 Dados extraídos para metanálise e análise de subgrupos MMSE

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Diagnósticos Diferenciais da HPN

Quadro 2. Testes mais usados na investigação cognitiva, conforme Samantha Rocha, 2018

Quadro 3 Estruturação da pergunta PICO como critério de elegibilidade

Quadro 4 Etapas do processo de seleção dos estudos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 JUSTIFICATIVA	22
3 OBJETIVO GERAL	26
3.1 Objetivo Primário	27
3.2 Objetivo Secundário	28
4 HIPÓTESE DE ESTUDO	29
5 REVISÃO DE LITERATURA	31
5.1 Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN)	32
5.2 Manifestações Clínicas da HPN	34
5.3 Tratamento com Derivação Ventriculoperitoneal (DVP)	35
5.4 Testes Neuropsicológicos	35
5.5 Avaliação e Alterações Neuropsicológicas na HPN	37
6 MÉTODO	43
6.1 Desenho do Estudo	44
6.2 Aspectos Éticos	44
6.3 Registro do Protocolo	44
6.4 Critérios de Elegibilidade do estudo	44
6.5 Fonte de Informações	46
6.6 Estratégia de Busca	46
6.7 Processo de Seleção dos Estudos	48
6.8 Processo de Coleta de Dados	49
6.9 Manejo das Variáveis Dependentes	50
6.10 Risco de Viés e Qualidade Metodológica	50
6.11 Medidas de Efeito	50

6.12 Metodologia de Síntese dos Estudos.....	51
6.13 Análise Meta-analítica.....	51
6.13.1 Qualidade das Evidências e Força de Recomendação.....	52
7 RESULTADOS.....	53
Fluxograma dos artigos encontrados nos bancos de dados.....	55
7.1 Análise Descritiva.....	55
7.1.1 Descrição do Estudos Incluídos.....	55
Tabela das Características dos estudos incluídos.....	56
7.2 Análise do Risco de Viés.....	63
7.3 Análise da Qualidade Metodológica.....	63
7.4 Metanálise.....	69
7.4.1 Metanálise da Atenção e Funções Executivas.....	70
7.4.1.1 Teste dos Cinco Dígitos - FDT.....	70
7.4.1.2 Teste trilhas TMT-A.....	70
7.4.1.3 Teste trilhas TMT-B.....	72
7.4.1.4 Teste WAIS (aritmética).....	72
7.4.1.5 Teste WAIS (Dígitos Span).....	73
7.4.1.6 Teste Stroop.....	73
7.4.1.7 Teste Fab (Bateria frontal).....	74
7.4.2 Metanálise do Efeito Global da Cognição.....	74
7.4.2.1 Teste Mini exame do estado mental MMSE.....	74
7.4.3 Análise de Subgrupos.....	76
7.4.4 Metanálise da Linguagem.....	78
7.4.4.1 Teste Fluência Semântica.....	78
7.4.4.2 Teste de Fluência verbal de Boston.....	78
7.4.5 Metanálise da Aprendizagem Verbal.....	80

7.4.5.1	Teste RAVLT retenção.....	80
7.4.5.2	Teste RAVLT total.....	80
7.4.5.3	Teste RAVLT tardio.....	81
7.4.6	Metanálise da Memória Visual – espacial.....	81
7.4.6.1	Figuras Complexas de Rey cópia.....	81
7.4.5.2	Figuras Complexas de Rey memória.....	82
8.	DISCUSSÃO.....	83
8.1	Fluência Semântica.....	84
8.2	Atenção e Velocidade Psicomotora.....	86
8.3	Memória Verbal Tardia.....	86
8.4	Funções Executivas.....	86
8.5	Domínios cognitivos que não houve melhora.....	87
8.6	Pontos Fortes da Pesquisa.....	87
8.7	Limitações da Metanálise.....	87
8.8	Implicações Clínicas do estudo.....	88
8.9	Recomendações para novas pesquisas.....	89
9.	CONCLUSÃO.....	91
	REFERÊNCIAS.....	92
	APÊNDICES.....	101
	APÊNDICE A – ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVO DA EXCLUSÃO.....	102
	APÊNDICE B – Ferramenta de avaliação da qualidade dos estudos da National Institute of Health	109
	APÊNDICE I – Metanálise pré e pós operatória da HPN.....	111
	APÊNDICE II – Grades.....	121

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida e controle da natalidade, o envelhecimento populacional tornou-se fato, trazendo consigo uma maior prevalência de doenças crônico-degenerativas, dentre elas as síndromes demenciais. A prevalência média de demência acima dos 65 anos de idade varia entre 2,2% na África, 5,5% na Ásia, 6,4% na América do Norte, 7,1% na América do Sul e 9,4% na Europa. Um recente estudo colaborativo reafirmou a prevalência média das síndromes demenciais na América Latina em 7,1%, porém acrescentou um novo dado: esse continente apresenta prevalência mais elevada de demência entre indivíduos relativamente mais jovens (entre 65 e 69 anos) quando comparado às regiões desenvolvidas. Uma possível explicação para isso é a associação entre baixa reserva cognitiva e baixo nível educacional nos países latino-americanos, causando, portanto, sinais clínicos de demência mais precoces nessa população (Fernandes et al, 2010).

No Brasil, informações sobre incidência e prevalência de demências restringem-se a pequenas áreas geográficas e a determinados períodos de tempo, ou seja, não há continuidade e nem plenitude no registro dessas doenças. (Burlá et al, 2013). No contexto das demências, existem as irreversíveis e as reversíveis e, neste estudo, será abordada a demência que pode ter causa potencialmente reversível com cirurgia: a hidrocefalia de pressão normal (HPN). A HPN é uma síndrome caracterizada por apraxia da marcha, demência, incontinência ou urgência urinária, sendo uma das causas tratáveis de demência (Melato et al, 2000).

A prevalência da HPN em diferentes países varia entre 0,5 a 2,9% em idosos com mais de 65 anos, podendo chegar a 8,9% naqueles com idade superior a 80 anos. Apesar de incertos, os números sobre isto existem na literatura. No norte da Espanha, por exemplo, a incidência de HPN do tipo idiopática (HPNi) que é caracterizada pelo surgimento não correlacionado a outras doenças como a hidrocefalia de pressão normal secundária que está vinculada à hemorragias e traumas, foi significativamente maior em pacientes do sexo masculino e pacientes com mais de 60 anos de idade e aumentou exponencialmente com a idade. Após os 60 anos, as taxas padronizadas de incidência ajustadas por idade e sexo para HPNi,

cirurgia de shunt para HPNi e HPNi responsiva a shunt foram de 13,36 casos/100.000 habitantes/ano, 10,85 casos/100.000 habitantes/ano e 8,55 casos/100.000 habitantes/ano, respectivamente. (Martin-Laez R et al, 2015).

Na Suíça, a prevalência de HPNi foi quatro vezes maior entre aqueles com 80 anos ou mais (8,9%) do que entre aqueles com idade entre 65-79 anos (2,1%). Quando HPNi foi diagnosticado de acordo com as diretrizes japonesas, a prevalência foi de 1,5%, (Andersson J et al, 2019). Em outra região, Gotemburgo, Suécia, a prevalência de provável HPNi foi de 0,2% naqueles com idade entre 70 e 79 anos (n 5 2) e 5,9% (n 5 24) naqueles com 80 anos ou mais, sem diferença entre homens e mulheres, (Jaraj D et al, 2014). Já no Tajiri, Japão, a taxa de prevalência foi maior nos homens (2,2%) do que nas mulheres (0,4%). (Tanaka N et al, 2009).

Entretanto, o diagnóstico pode ser desafiador, tal fato decorre, das diversas etapas referentes ao diagnóstico da doença, que resulta tanto em subdiagnósticos quanto em diagnósticos errados, visto que muitas vezes a HPNi pode ser “confundida” com outras etiologias de apresentação semelhante, sobretudo em seus estágios iniciais, quando as características da tríade não se manifestam ao mesmo tempo (Pereira et al, 2012).

A HPN pode ser idiopática, em que não se tem uma causa neurológica identificável, ou secundária às condições que interfiram na absorção líquórica, como comorbidades do tipo meningite ou hemorragia subaracnóide. O déficit cognitivo, geralmente frontal e subcortical, é frequentemente leve e de início insidioso.

Apesar de ter sido descrita há 65 anos, a fisiopatologia da HPN ainda permanece não totalmente definida. Grandes esforços foram feitos na tentativa de elucidar seus mecanismos de instalação e tais esforços originaram diversas hipóteses causais, que tem servido de base para sua explicação. Tais hipóteses variam amplamente entre si e incluem absorção líquórica deficiente, hipoperfusão da substância branca profunda, redistribuição das pulsações vasculares, distúrbio do sistema glinfático e diminuição da complacência do parênquima cerebral e vasos sanguíneos (Wang Z et al, 2020; Pinto et al, 2012).

A alteração cognitiva geralmente é a segunda manifestação da HPN após o distúrbio de marcha e, é caracterizada por um déficit progressivo, manifestado como retardo psicomotor, diminuição da atenção e concentração, disfunção executiva e visoespacial e alteração de memória, sendo a função executiva descrita em diversos estudos como danificada precocemente no curso da doença. Os déficits da área cortical como apraxia, agnosia e afasia, são raros. A severidade de tais déficits, vistos na HPN, pode variar de minimamente detectáveis a profundamente severos e significativa melhora desses sintomas pode ser obtida após a cirurgia de derivação definitiva. Os procedimentos mais comuns são a derivação ventriculoperitoneal (DVP) ou a derivação lombo peritoneal (DLP), sendo, portanto, uma das poucas causas de demência reversível (Pereira, 2012).

Uma breve avaliação pode ajudar a determinar a causa do prejuízo da cognição. O Miniexame do Estado Mental (MMSE) pode identificar déficits para realização de cálculos, concentração, escrita de frases, copiar a intersecção de pentágonos e seguir um comando de três estágios. O exame com testes neuropsicológicos mais precisos, são capazes de mensurar quantitativamente as perdas globais, inclusive em domínios não apontados nos estudos. Além disso, sabe-se que as dificuldades cognitivas, como de memória, percepção visual-espacial, orientação espaço-tempo, atenção e funções executivas, podem ocorrer em quase todos pacientes com hidrocefalia de pressão normal (Giovagnoli et al, 2012). Contudo, os estudos em geral, indicam que a melhora da função cognitiva após a cirurgia é a menos provável de ocorrer, dentro da tríade clássica da síndrome. Isso pode ser explicado por diferentes metodologias para se chegar ao diagnóstico, diferentes medidas de avaliação da função cognitiva, de quadros demenciais associados e das medidas e tempo de avaliação dos desfechos. Uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2016 identificou que os pacientes submetidos a cirurgia de derivação apresentavam forte evidência de melhora nos seguintes testes: o mini-exame do estado mental (MEEM), o Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) total, o RAVLT evocação tardia, a fluência verbal fonêmica e o Trail Making Test A (TMT-A) (Peterson et al, 2016). Entretanto, esta metanálise demonstrava grande heterogeneidade para todos estes domínios, e não avaliou a qualidade metodológica

dos estudos. Atualmente, foram incorporadas novas ferramentas para avaliação de estudos observacionais (ROBINS I, 2015. Ferramentas do National Institute of Health, do JBI) e portanto, faz-se necessário uma nova avaliação da pergunta: a cirurgia de derivação determina melhora cognitiva em pacientes com HPN? Para isso, idealizamos a realização desta revisão sistemática com rigor metodológico visando identificar novos estudos que objetivaram respondê-la.

2. JUSTIFICATIVA

Uma das principais perguntas realizadas por familiares de pacientes com HPN é se ocorre melhora da função cognitiva após a cirurgia. Definitivamente, há forte evidência da melhora da marcha e da função esfinteriana, entretanto, existe ainda controvérsias sobre a função cognitiva. Apesar de existirem diversos estudos mostrando melhora da função, os meios de avaliação são bastante heterogêneos e os resultados são muito variados. Entretanto, uma metanálise sobre o tema mostrou melhora na função cognitiva global, função executiva e velocidade de processamento. Porém, esta metanálise também apresentava grande heterogeneidade na avaliação destes domínios. Considerando os novos estudos e, possibilidade de avaliação metodológica sistematizada dos estudos de coorte, faz-se necessário revisitar este tema, ainda controverso.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primário

- Identificar se há melhora cognitiva após cirurgia de derivação liquórica em pacientes portadores de HPN idiopática

3.2 Objetivos Secundários

1. Identificar se há melhora de domínios específicos da cognição após cirurgia de derivação liquórica em pacientes portadores de HPN idiopática;
2. Avaliar o rigor metodológico dos estudos identificados;
3. Realizar metanálise dos estudos identificados.

4. HIPÓTESE DE ESTUDO

Na hipótese Nula, entende-se que não há melhora cognitiva em doentes com hidrocefalia de pressão normal, submetidos a cirurgia de derivação liquórica definitiva. E, como **Hipótese alternativa**, compreende-se que há melhora cognitiva em doentes com hidrocefalia de pressão normal, submetidos a cirurgia de derivação liquórica definitiva.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Hidrocefalia de Pressão Normal

A hidrocefalia de pressão normal é uma síndrome neurológica caracterizada geralmente por meio de uma tríade de sintomas clínicos que consistem em apraxia de marcha, demência e incontinência ou urgência urinária, associados à ventriculomegalia (detectada radiologicamente) e pressão normal do líquido cefalorraquidiano (LCR). (Lopes et al, 2011).

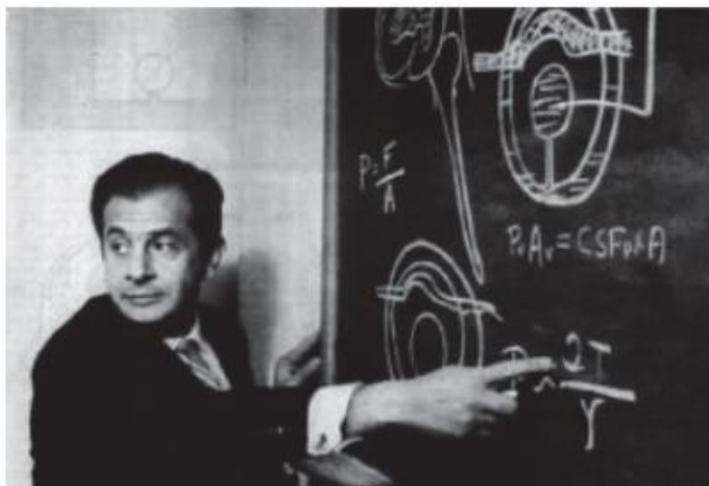
Um estudo primário recente de (Chankaew et al, 2016), conclui que a disfunção bulbar deve ser considerada como um sintoma central da tríade clássica. O estudo concluiu que existe a correlação de disfunção bulbar em pacientes com HPN. Onde, 86% dos pacientes apresentavam problemas de deglutição e 75% de fala, havendo melhora no pós operatório.

A HPN pode ser dividida em duas categorias: secundária e idiopática. A HPN secundária ocorre em seguida a eventos neurológicos de base, como hemorragia subaracnóidea (HSA) e hemorragia intraventricular causada por traumas ou ruptura de aneurismas e meningites. Em contrapartida, a HPN idiopática (HPNi) ocorre geralmente entre a sexta e oitava décadas de vida e ainda não tem seus mecanismos fisiopatológicos completamente definidos. Iremos neste trabalho dar prioridade para a HPNi.

A disfunção cognitiva na HPNi foi considerada inicialmente como uma demência reversível (Hakim, 1964; Adams, 1965). Trabalhos recentes vêm sugerindo que a disfunção cognitiva é apenas potencialmente reversível com a cirurgia e depende de vários aspectos, dentre os quais o tempo de evolução da doença.

“Quem primeiro identificou esta síndrome foi o neurocirurgião Salomón Hakim, no Hospital San Juan de Dios, em Bogotá, Colômbia, em 1957, quando encontrou seu primeiro caso de HPN, a princípio chamada de hidrocefalia sintomática oculta. O paciente era um menino de 16 anos de idade, vítima de um traumatismo crânio encefálico (TCE) resultante de um acidente automobilístico.”

Figura 1 – Dr. Salomón Hakim explicando o mecanismo de HPN



Fonte: Hidrocephalus Association Website. <https://www.hydroassoc.org/>(2014)

5.2 Manifestações Clínicas da HPN

A HPN manifesta-se em geral através da tríade clínica composta por apraxia de marcha, demência, urgência ou incontinência urinária que pode ser combinada com achados radiográficos de ventriculomegalia e laboratoriais de pressão normal do (LCR). Os sinais e sintomas tipicamente se desenvolvem de forma insidiosa, mas podem aparecer por condições coexistentes, como acidente vascular encefálico (AVE), neuropatia periférica e geralmente ocorrem entre a sexta e oitava décadas de vida.

A apresentação clínica da HPN pode, ainda assim, variar significativamente quanto à gravidade e progressão desses sintomas, portanto, não é necessário que toda a tríade esteja presente para ser considerado o diagnóstico de HPN. (Lopes et al, 2011).

Quanto aos elementos da tríade, a alteração de marcha, usualmente, aparece antes da demência e incontinência urinária, sendo na maioria dos casos o sinal clínico mais proeminente nos estágios iniciais.

O último autor ainda afirma que, devido a HPN ser uma doença, sobretudo, da população idosa, faixa etária em que a dificuldade de marcha, demência e incontinência urinária são relativamente comuns, uma diversidade de diagnósticos de sintomas individuais deve ser considerada, incluindo doenças neurodegenerativas, etiologias vasculares e desordens urológicas. Uma relação de diagnósticos diferenciais da HPN é apresentada no Quadro 1 e, diante de tais diagnósticos, torna-se evidente a importância de uma avaliação clínica adequada, tanto por parte dos clínicos gerais, quanto por parte dos geriatras e, finalmente, dos neurologistas que estiverem assistindo os pacientes que apresentarem características da HPN, visto que o diagnóstico precoce e, sobretudo, correto, guarda estreita relação com o sucesso terapêutico.

Quadro 1. Diagnósticos Diferenciais da HPN

Distúrbios Neurodegenerativos	Demência Vascular	Outras Causas
Doença de Alzheimer	Infartos Múltiplos	Hidrocefalia Obstrutiva
Doença de Parkinson	Doenças de pequenos Vasos Cerebrais	Hidrocefalia Congênita
Corpos de Levy	Doença de Binswanger	Tumor na Coluna Espinal
Doença de Huntington	Acidente Vascular Cerebral	Deficiência de Vitamina B12
Demência Frontotemporal	Insuficiência Vértebro Basilar	Estenose Espinal
Atrofia de Múltiplos Sistemas		Lesão Cerebral Traumática
Encefalopatia Espongiforme		
Degeneração Corticobasal		

Fonte: Lopes et al, 2011.

Essas Doenças podem manifestar-se com sinais e sintomas semelhantes à HPN. Logo, muitos pacientes podem ser diagnosticados de forma errônea. Portanto,

é imprescindível que se realize uma avaliação clínica e neurológica adequada, a fim de diferenciar a HPN de outras doenças e instituir o tratamento correto.

5.3 Tratamento de Derivação Ventriculoperitoneal

Foi no caso que Salomón Hakim, encontrou num paciente de 16 anos de idade que, após a realização de uma pneumoencefalografia (Figura 2), foi identificado o ventriculomegalia, porém, a pressão intracraniana (PIC) apresentava-se normal (150 mm H₂O), o que despertou o interesse de Hakim². Com objetivo de realizar análises laboratoriais, Hakim realizou uma punção lombar e retirou 15 ml de LCR. De maneira inesperada, o paciente apresentou melhora no dia seguinte e, inclusive, falou pela primeira vez, após meses sem falar. O paciente apresentou piora do quadro poucos dias depois, porém voltou a melhorar após uma nova drenagem lombar. A partir dessas observações, Hakim foi impelido a implantar uma derivação ventrículo-atrinal, apesar da ausência de evidências, comprovando sua eficácia diante de pacientes portadores de ventriculomegalia com PIC normal. Para sua surpresa, o paciente melhorou consideravelmente e retornou à escola três meses após o procedimento.

Este caso foi relatado por Hakim em sua tese em 1964 e publicado no *Journal of the Neurological Sciences* em 1965, junto com outros dois casos de HPN cujos sintomas foram revertidos totalmente após a implantação de um sistema de derivação liquórica.

As primeiras hipóteses que visaram à explicação dos mecanismos da hidrocefalia com PIC normal surgiram a partir do momento em que Hakim lançou mão de princípios da física, valendo-se da lei de Pascal para exemplificar e, sobretudo, reproduzir situações que lhe permitissem demonstrar como o aumento progressivo da área ventricular poderia instalar-se.

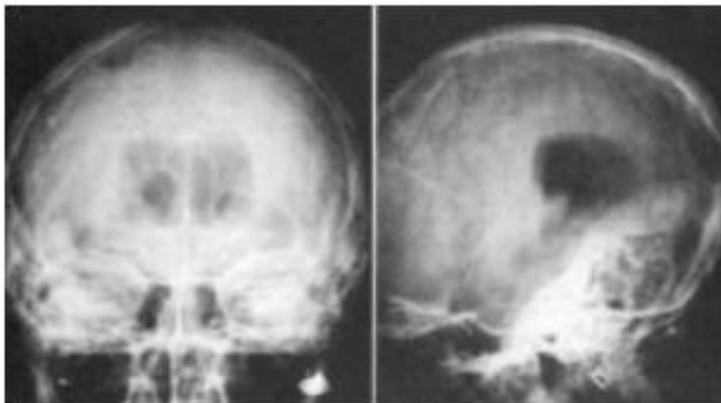


Figura 2. Pneumoencefalografia do primeiro paciente de Salomón Hakim com HPN, que apresentou ventriculomegalia e, no entanto, PIC normal. Estas imagens foram publicadas em sua tese, intitulada: *Some observations on C.S.F. pressure. Hydrocephalic syndrome in adults with "Normal" C.S.F. pressure* [Tese]. Bogotá, Colombia: Universidade Javeriana da Faculdade de Medicina; 1964. p.7.

No tratamento da hidrocefalia por DVP, segundo Gusmão S. et al, 2000, é estabelecida a comunicação entre os ventrículos e a cavidade abdominal, através de catéter, com válvula interposta. O mecanismo de controle de pressão (fenda no silicone ou mola calibrada) mantém o sistema de derivação impermeável à passagem de líquido até determinado valor de ΔP (pressão de fechamento de válvula).

Os sistemas de válvulas para tratamento de hidrocefalia possuem mecanismo constante para controle da resistência. O ΔP sofre alterações inevitáveis e intensas em condições fisiológicas (como, por exemplo, mudanças de postura), podendo ocorrer, em conseqüência, grande variação do débito de líquido drenado. Isso dificulta que se consiga o objetivo principal do controle da hidrocefalia, ou seja, equilíbrio relativamente constante entre a produção e a drenagem do líquido. Assim, segundo o autor, as especificações das válvulas devem incluir não somente a pressão de fechamento, que não reflete completamente as características de funcionamento do sistema de derivação, mas também a resistência, definida pelo pressão/débito do teste hidrodinâmico. As válvulas existentes podem ser divididas em duas categorias: de baixa e alta resistência.

5.4 Testes Neuropsicológicos

A Neuropsicologia, num sentido *lato*, é o estudo das relações entre o cérebro e o comportamento (Lezak, 1995) e, num sentido *stricto*, é o campo de atuação profissional que investiga as alterações cognitivas e comportamentais associadas às lesões cerebrais (Hamdan; Pereira; Riechi, 2011). A avaliação neuropsicológica consiste na aplicação de técnicas de entrevistas, exames quantitativos e qualitativos das funções que compõem a cognição, abrangendo processos como atenção, percepção, memória, linguagem e raciocínio (Mäder Joaquim, 2010), a partir do conhecimento que se tem da relação existente entre estes processos cognitivos e o funcionamento do cérebro (Hamdan; Pereira; Riechi, 2011).

O funcionamento cognitivo tem características distintas em função da idade do grupo investigado (Lezak, 1995), além de sofrer o efeito de fatores culturais, educacionais e socioeconômicos. Estas variáveis estão presentes na padronização dos testes neuropsicológicos.

5.5 Avaliação e alterações neuropsicológicas na HPN

A deterioração neuropsicológica tem sido descrita na literatura (Iddon et al., 2004). Alguns autores apontam que a melhora dos prejuízos cognitivos após a drenagem do LCR decorre da melhora do sistema de ativação cerebral, da redução da sonolência diurna e melhora da iniciativa (Caruso et al., 1997; Tullberg et al., 2004).

Acredita-se que as funções de marcha e de esfíncteres apresentem melhora precoce (dias) após a derivação e que as funções cognitivas evoluam mais tardiamente. Ao estudarem uma série de pacientes operados, Benejem et al. (2005) observaram melhora importante da cognição dos pacientes aos doze meses após a cirurgia. Alguns autores defendem que as melhoras cognitivas prosseguem ocorrendo, mesmo ao longo do segundo ano pós-cirúrgico (Friedland, 1989; Kaye Et Al, 1990).

Cerca de 80% dos pacientes submetidos à derivação não retornam ao padrão cognitivo inicial (Hellström et al, 2008), devido, ao menos em parte, à comorbidade da HPN com outras causas de demência.

As mudanças na memória, atenção, habilidades motoras e funções executivas são citadas em muitos estudos (Katzen et al., 2011), mas, acredita-se que os indivíduos com maior comprometimento nas funções executivas do que na memória, de fato, apresentem sintomas associados ao HPN e que aqueles com maior comprometimento na memória do que nas funções executivas, provavelmente, apresentem outras comorbidades como doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) ou demência vascular (DV) (Kiefer; Unterberg, 2012).

A doença avançada, por si só, pode levar à má resposta da cirurgia, mesmo com o diagnóstico adequado (Wilkeksø et al., 2015; Ishikawa et al., 2012, 2016). Koivisto et al. (2013) mostraram um seguimento de 146 pacientes que tiveram boa resposta à derivação e, após mais de quatro anos, descobriram que 80% deles apresentaram declínio cognitivo e que 46% apresentaram demência ao final do período.

Há ainda outras hipóteses para a modesta melhora cognitiva. Iddon et al. (1999) descreveram dois perfis cognitivos na HPN: um, incluindo doentes com disfunção do lobo frontal isolado, com estágio da doença menos avançado e outro, de estágio mais avançado e pior resposta ao tratamento, constituído por doentes com disfunção cognitiva global grave.

Outra explicação está na própria complexidade da fisiopatologia da doença. Na HPN, a dilatação dos ventrículos laterais não é exclusiva dos cornos frontais, mas, pode afetar também os cornos occipitais (Bugalho, 2014). Estudos anteriores mostraram que diferentes padrões de dilatação ventricular podem resultar em diferentes tipos de disfunção cognitiva (Donnet et al., 2004; Iddon et al., 1999). A compressão de fibras parieto-occipitais, por dilatação dos cornos occipitais, pode, por exemplo, resultar numa predominância de disfunção visuoespacial na HPN (Bugalho, 2014).

Parece haver um consenso de que a doença é caracterizada por um progressivo déficit das funções dependentes das áreas subcortical e frontal, que se manifestam como retardo psicomotor, diminuição da atenção e concentração,

disfunção executiva e visuoespacial bem como alteração de memória. As funções executivas são afetadas, mais precocemente, no curso da doença e prejuízos corticais tais como agnosias, apraxias e distúrbios da linguagem que, embora sejam raros, podem ocorrer (Eide; Brean, 2006).

Bugalho (2014) realizou um estudo, comparando os prejuízos cognitivos com os prejuízos motores em pacientes com diagnóstico de HPN antes da cirurgia, incluindo testes de funções subcorticais e de funções instrumentais (agnosias, apraxias e linguagem). Encontrou alterações atribuíveis à disfunção dos circuitos fronto-estriatais, o que incluiu dificuldades de atenção (teste de cancelamento de letras), sensibilidade aumentada à interferência (teste de Stroop Victoriria) e memória de trabalho (teste de repetição inversa de dígitos). Em termos anatômicos, a perda de memória de trabalho é normalmente atribuída à disfunção do circuito dorso-lateral e o mau desempenho no teste de STROOP tem sido associado em estudos de imagem funcional, com a ativação alterada de redes neuronais que incluem o córtex pré-frontal dorso-lateral e cíngulo anterior (Nee; Wagner; Jonides, 2007).

Distúrbios de comportamento também foram relatados, associados à HPN, tais como depressão, mania, agressividade, distúrbio obsessivo-compulsivo, psicoses, incluindo paranoia, alucinações e distúrbios do controle do impulso (Pereira et al., 2012).

Alguns dos testes mais usados nas investigações cognitivas na HPN podem ser observados na quadro 2 (Stroop, 1935; Wechsler, 2009; Folstein, 1975; Lezak, 1995). Segundo Samantha Rocha, 2018, a maioria destes testes são utilizados internacionalmente. Todos eles têm algum tipo de adaptação, ainda que experimental, e são também usados no Brasil.

Quadro 2 - Testes mais usados na investigação cognitiva, conforme Samantha Rocha, 2018.

Testes	Função
Mini Exame do Estado Mental – MEEM	Rastreio
Bateria de Avaliação Frontal – FAB	Rastreio
Digit Span – Teste de Dígitos	Memória de Trabalho
Teste de Lista de Palavras de Rey – RAVLT	Memória Verbal
Teste de Fluência Verbal Lexal – FAZ	Fluência Verbal lexal
Teste de Fluência Verbal Semântica – COWA	Fluência Verbal Semântica
Teste da Figura Complexa de Rey	Memória Visuoespacial
Perdue Pegbord – Teste de destreza manual	Velocidade Motora
Teste de Trilhas A e B – TMT	Alternância de Foco

Classicamente, o MEEM não é considerado o teste de rastreio global mais indicado para detectar disfunções executivas. Estudos mostraram que ele é sensível às disfunções que normalmente ocorrem na doença de Alzheimer (Benejam et al, 2008), mas não às disfunções que ocorrem na HPN. Ele se mostra importante dentro do protocolo, desde que seus dados sejam relacionados com outros dados neuropsicológicos para auxiliar na diferenciação entre HPN e DA. Trabalho recente (Schmidt et al., 2014) sugere, entretanto, que o MEEM se mostrou útil na investigação relacionada ao Teste da Drenagem. No Brasil, Bertolucci et al. (1994) e Brucki et al. (2003) publicaram dados para uso do MEEM na população brasileira estabelecendo pontos de corte de acordo com o nível de escolaridade, ficando assim estabelecido: analfabeto: 20 pontos, 1-4 anos escolaridade: 25 pontos, 5-8 anos: 26,5 pontos, 9-11 anos: 28 pontos e acima 11 anos: 29 pontos.

A Bateria de Avaliação Frontal (FAB – Frontal Assessment Battery) é um teste de rastreio, constituído por seis subtestes, cujo objetivo é avaliar a disfunção executiva global, nomeadamente as funções relacionadas com o lobo frontal, tais como a formulação de conceitos, flexibilidade mental, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório e autonomia ambiental frontal (Dubois et al., 2000). No RAVLT, teste de lista de palavras de rey, o propósito é o de avaliar a evocação da memória verbal e são usadas listas que habitualmente têm um volume de palavras maior do que o span verbal (supraspan). (Schmidt, 1996).

O emprego do teste de dígitos contempla uma parte do sistema: alça fonológica e controle executivo da tarefa. Como é uma atividade que recruta tanto circuitos frontais quanto linguísticos, pode ser considerada também uma tarefa híbrida. A memória operacional é um dos aspectos essenciais das funções executivas.

Anatomicamente, a ativação do span auditivo se relaciona com ativação de regiões temporo parietais (Gazzaniga, 2002).

O FAS (Lezak, 1995) é um teste de produção de palavras de acordo com uma regra lexical (palavras que comecem com uma letra, no caso do Brasil, letras F, A e R) e semântica (palavras pertencentes a uma determinada categoria como a dos animais) já amplamente usado no Brasil (Brucki Et Al., 1997; Matioli, 2010) e engloba acesso ao conteúdo lexical e velocidade de pensamento.

Acredita-se que o fator alfabetização seja uma das variáveis que tenha influência sobre o desempenho nos testes de fluência verbal. Brucki et al. (2003) e Caramelli et al. (2003).

O teste de STROOP foi originalmente desenvolvido por John Ridley Stroop (1935) e tem sido amplamente utilizado como teste neuropsicológico para avaliar atenção seletiva, flexibilidade cognitiva e suscetibilidade a interferência.

Figuras Complexas de REY avalia a função visuoespacial, que envolve o armazenamento e/ou o processamento de informação visual e espacial do ambiente, além da criação, manutenção e manipulação de imagens mentais (Baddeley, 2012;

Logie, 2011) e, segundo Cornoldi e Vecchi (2003), pode recrutar elementos perceptivos, cognitivos e mnemônicos. Consiste em um conjunto de habilidades dentre as quais a busca visual planejada, a organização visual e a habilidade visuoconstrutiva, torna-se a base sobre a qual a memória visual de curto e de longo prazo se organiza. O uso da figura complexa de Rey contempla estas três dimensões: organização visuoconstrutiva, memória de curto e de longo prazo.

O Purdue Pegboard Test (Lezak, 1995; Spreen; Strauss, 1998) avalia a velocidade motora fina em ambos os membros superiores. Foi desenvolvido por Joseph Tiffin em 1948 para que se pudesse avaliar a destreza de trabalhadores de linha de montagem. É usado pelos neuropsicólogos e por fisioterapeutas como um teste de função manual.

O teste de Trilhas (TMT - Trial Making Test) (Lezak, 1995) avalia a velocidade motora, atenção e flexibilidade mental. O teste foi originalmente desenvolvido em 1938 como parte de uma bateria de teste individual do exército (1944). Há uma versão oral, desenvolvida para pessoas que têm dificuldades motoras (Spreen; Strauss, 1998).

6. MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo

Consiste em uma Revisão Sistemática da literatura dos estudos observacionais que avaliam pacientes com HPN submetidos a DVP e DLP, nos quais foram investigadas as funções cognitivas pré e pós operatória, baseado no Guideline PRISMA (*Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta – Analyses*) (Page et al, 2021). Nos estudos selecionados, foram avaliados o rigor metodológico utilizando a ferramenta National Institute of Health, e Risk of bias tools, **Robvis** (ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017). Uma metanálise foi realizada, elaborada de acordo com a metodologia do Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions (Higgins, 2019).

6.2 Aspectos éticos

O estudo ocorreu sem financiamento e inexistiu conflito de interesse na realização desta revisão sistemática. Para revisão de literatura, não se faz necessário a análise e aprovação de um comitê de ética em pesquisa envolvendo seres humanos. De acordo com a Resolução nº466/2012 - Conselho Nacional de Saúde (CNS), Ministério da Saúde (MS).

6.3 Registro do Protocolo

O protocolo foi cadastrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), sendo submetido em 30 de junho de 2021 e aceito em 28 de outubro 2022. O acesso ao registro encontra-se disponível sob o número CRD42022271073.

Disponível em:

https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022271073, a fim de evitar duplicação de esforços e para promover transparências no decorrer da

pesquisa (Schiavo,2019).

6.4 Critérios de elegibilidade dos estudos

Todo o processo de elaboração da pergunta norteadora foi construída a partir do acrônimo PICO (*População, Intervenção, Comparação, Desfecho*), no qual cada letra representa um componente da questão, de acordo com os seguintes conceitos: P=população - especifica qual será a população incluída no estudo, bem como, sua situação clínica; I=intervenção - define qual será a intervenção a ser investigada; C=controle - para cada intervenção deve-se estabelecer um comparador ou controle definido e O=desfecho - proveniente da palavra em inglês outcome, define-se qual(is) será(ão) o(s) desfecho(s) investigado(s) conforme **Quadro 3**.

O acrônimo foi utilizado para adaptar a questão à avaliação de risco/prognóstico (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014^a). A pergunta de pesquisa configura-se da seguinte forma: há melhora da cognição após drenagem líquórica definitiva em doentes com diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal idiopática?

Quadro 3. estruturação da pergunta PICO como critério de elegibilidade.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes com cinquenta anos ou mais com HPN
I	Intervenção	Derivação ventricular peritoneal ou derivação lombo-peritoneal
C	Comparação	Não aplicável
O	Desfecho	Cognição

Fonte: Ministério da Saúde, 2014, p.21. Adaptado de: os autores (2022)

Os critérios de inclusão foram estudos observacionais incluindo séries de caso, estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos. Os estudos incluíram pacientes com diagnóstico de hidrocefalia de pressão normal idiopática, que

receberam tratamento com derivação líquórica definitiva e que foram avaliados do ponto de vista cognitivo antes e após o procedimento. Foram excluídos relatos de caso, série de casos com menos de 8 participantes, estudos de revisão, resumos e anais de congresso e, estudos em que não foi possível obter o texto completo após seleção inicial. Não houve restrição de idioma ou período de publicação.

6.5 Fonte de Informações

As bases de dados escolhidas para busca foram MEDLINE - medical Literature Analysis and retrieval System Online/PubMed (www.pubmed.gov), CRD - Center of review and dissemination (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>). LILAC - LITERATURA científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde (<http://lilacs.bvsalud.org/>). Analisamos também a BIBLIOTECA COCHRANE -The Cochrane Central Register of Controlled Trial The Cochrane Library (<http://onlinebrary.wiley.com/cochranealibrary/search/>), a base EMBASE e o Registro de Ensaio Clínico - CLINICAL TRIALS (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Não avaliamos a literatura cinzenta por que assumimos que, especificamente para a pergunta de pesquisa, estudos completos de maior rigor metodológico estariam registrados prioritariamente nas bases incluídas para análise.

6.6 Estratégia de Busca

A fim de acessar o maior número de estudos, foram realizadas buscas entre o período de 22/11/2021 e 22/12/2022 e apenas estudos publicados foram pesquisados para esta revisão. Todo o processo foi realizado em busca ultrasensível, a fim de evitar a perda de potenciais estudos.

O objetivo foi identificar estudos pertinentes sobre a evolução neuropsicológica no tratamento pré e o pós operatório da HPNi. Os seguintes termos "Mesh" foram utilizados para a base MEDLINE: (Hydrocephalus, Normal Pressure OR Hydrocephalus, Normal-Pressure OR Normal Pressure Hydrocephalus OR Hakim Syndrome OR Hakim Syndromes OR Syndrome, Hakim OR Syndromes, Hakim OR Hakim's Syndrome OR Hakim's Syndromes OR Hakims Syndrome OR Syndrome, Hakim's OR Syndromes, Hakim's) AND (Neuropsychological Testing OR Testing,

Cognitive Assessment, Ventriculoperitoneal shunt. Neuropsychological OR Tests, Neuropsychological OR Neuropsychologic Tests OR Neuropsychologic Test OR Neuropsychological Test OR Test, Neuropsychological OR Cognitive Testing OR Testing, Cognitive OR Cognitive Tests OR Cognitive Test OR Test, Cognitive OR Tests, Cognitive). Os seguintes termos foram selecionados para busca na base EMBASE: ('hidrocefalia, pressão normal'/exp OU 'hidrocefalia, pressão normal' OU 'síndrome de hakim') AND ('teste neuropsicológico'/exp OU 'teste neuropsicológico' OU 'teste cognitivo'). no Registro de Ensaios Clínicos - CLINICAL TRIALS (<https://www.clinicaltrials.gov/>), (Hidrocefalia, Pressão normal OU Hidrocefalia, Pressão normal OU Hidrocefalia de pressão normal OU Síndrome de Hakim OU Síndromes de Hakim OU Síndromes, Síndromes de Hakim OU, Síndromes de Hakim OU Síndrome de Hakim OU Síndrome OU Síndrome de Hakims, Síndromes de OU de Hakim, Síndromes de Hakim) E (Testes OU Testes Neuropsicológicos, Testes OU Neuropsicológicos, Testes OU Neuropsicológicos OU Testes Neuropsicológicos OU Testes OU Testes Neuropsicológicos, Testes OU Testes Neuropsicológicos OU Cognitivos, Testes OU Testes Cognitivos OU Cognitivos OU Testes OU Testes Cognitivos, Testes OU Cognitivos) Para a busca no LILACS foram utilizadas as ferramentas “Descritores em Saúde” da Biblioteca Virtual em Saúde (DECS - <http://decs.bvs.br/>) e utilizamos os seguintes termos: *Normal Pressure Hydrocephalus*, *Cognitive Evaluation* , *Neuropsychological Evaluation*, *Cognitive Assessment*, *Ventriculoperitoneal shunt. Post-Operative*. Na BIBLIOTECA COCHRANE -The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library (<http://onlinebrary.wiley.com/cochranealibrary/search/>), hidrocefalia, pressão normal'/exp OU 'hidrocefalia, pressão normal' OU 'síndrome de hakim') AND ('teste neuropsicológico'/exp OU 'teste neuropsicológico' OU 'teste cognitivo') e De origem inglesa, latino americana e europeia, respectivamente.

Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram usados para conexão dos termos. Durante a busca, filtros não foram inseridos.

Após a identificação dos potenciais estudos e triagem inicial, os estudos em que fizemos avaliação de texto completo, avaliamos as referências para se identificar potenciais estudos não incluídos inicialmente.

6.7 Processo de Seleção dos Estudos

A seleção dos estudos foi realizada por dois profissionais da área de saúde, um fisioterapeuta (B.M.) e uma neuropsicóloga (C.M.G.C.T.). A ferramenta rayyan.an Web (www.rayyan.an) foi usada para gerenciar os estudos durante esta etapa. A triagem inicial dos estudos foi baseada nos critérios de elegibilidade descritos previamente. Os revisores avaliaram os estudos de forma independente. Os estudos que não atenderam aos critérios estabelecidos foram excluídos, bem como, aqueles encontrados em mais de uma base de dados (duplicados). Os casos de divergências em incluir ou não um estudo, foi discutido e decidido entre os dois revisores e os desacordos foram tratados e decididos por um terceiro revisor (R.L.O.A). O processo de seleção dos estudos foi encerrado em 15/12/22 e seguiu o que está detalhado no Quadro 4.

Quadro 4 – Etapas do processo de seleção dos estudos

ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
Identificação	Triagem	Inclusão
Busca nas bases de dados utilizando os descritores e os filtros. Após a identificação do quantitativo dos estudos, foi realizada a remoção de duplicatas.	Seleção dos estudos após a leitura de títulos e resumos e leitura completa dos textos, baseada nos critérios de inclusão/exclusão e os artigos incluídos estão sendo apresentados juntamente com os motivos da exclusão.	Seleção final dos estudos incluídos para análise qualitativa e quantitativa. Para tanto, foi atribuído o julgamento de um terceiro revisor para discutir sobre divergências em incluir ou não os estudos; devido julgamento cego no processo de seleção.

Fonte: Lins, Roberta Gonçalves, aula de tutoria em pesquisa clínica, 2022. Adaptado: Os autores (2022).

Após a seleção dos estudos deu-se o início a realização das análises descritivas e quantitativas. E concomitantemente, foram escritos os resultados, discussões e conclusões. Estudos excluídos foram relatados, assim como as justificativas de exclusão. Limitações dos 30 estudos e planos para pesquisas futuras

também foram descritas. As etapas da pesquisa são apresentadas na figura 3.

Linha do tempo das etapas da pesquisa



Figura 3. Etapas da elaboração da Pesquisa. Fonte: os autores (2023).

6.8 Processo de coleta de dados

Os dois investigadores, independentemente, revisaram os *abstracts/resumos* de todos os estudos. Trabalhos sem relevância, não condizentes com a pesquisa e duplicados foram excluídos e justificado o motivo de sua exclusão. Após a seleção dos estudos, com textos completos mais relevantes, foram extraídos os dados seguindo formulário padronizado, que compôs as tabelas de características dos estudos inclusos. As variáveis coletadas incluíram: autores, ano de publicação, local do estudo, desenho do estudo, número de participantes, tempo de educação formal dos participantes, idade, tipo de cirurgia, tempo de doença até a cirurgia, avaliação cognitiva pré-operatória, avaliação cognitiva pós-operatória, tipo de avaliação cognitiva utilizada e tempo de avaliação após a cirurgia.

6.9 Manejo das variáveis dependentes

A variável dependente primária utilizada foi a cognição. Devido às inúmeras formas de avaliar a cognição, consideramos todos os tipos de avaliação neuropsicológica utilizadas, contanto que tenham sido aplicadas no pré e no pós-operatório.

6.10 Risco de Viés e qualidade metodológica

Três revisores realizaram a análise da qualidade e risco de viés dos estudos selecionados, de forma independente. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por meio de discussão dos itens avaliados. O quarto revisor foi consultado para a tomada de uma decisão final. A avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos observacionais foi feita inicialmente, por meio da ferramenta de avaliação de qualidade para estudos que envolvem **testes pré e pós procedimento do National Institute of Health (NIH)**, (APÊNDICE B).

Risk of bias tools, **Robvis** (ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017), foi utilizado como segunda ferramenta, confirmando a análise anterior.

Os estudos foram categorizados de acordo com o percentual de respostas positivas das perguntas presentes na ferramenta de avaliação. O risco de viés foi considerado alto quando o estudo obteve até 49% das respostas classificadas como "sim"; moderado quando o estudo obteve de 50% a 69% e baixo quando o estudo atingiu mais de 70% pontuação "sim" (Joanna Briggs Institute, 2014).

6.11 Medidas de Efeito

As variáveis dependentes são desfechos de escalas de cognição, portanto, variáveis numéricas. A principal medida de efeito foi a diferença de médias entre o pós e o pré-operatório. Em trabalhos onde o desfecho foi avaliado como mediana e percentis, estimamos a média amostral e o desvio padrão de acordo com McGrath et al., 2020.

6.12 Metodologia de Síntese dos Estudos

Os estudos foram organizados de forma a identificarmos aqueles em que foram utilizadas escalas de performance cognitiva global (MEEM) e, posteriormente, foram separados os estudos que avaliaram os domínios específicos da cognição (ex. atenção, velocidade de processamento de informação, memória e função executiva).

6.13 Análise meta-analítica

A análise meta-analítica, foi realizada com o auxílio do software Stata 17.0 (StataCorp, College Station, TX, EUA), avaliando diferença entre as médias do pós-operatório em relação ao pré-operatório. Utilizamos o módulo de efeitos aleatórios e avaliamos a heterogeneidade com o I^2 e o Q de Cochran. Os vieses de publicação foram avaliados pela visualização do gráfico funil (*funnel plot*). Análises de subgrupos foram realizadas para se tentar reduzir a heterogeneidade dos estudos.

6.13.1 Qualidade das evidências e força de recomendação

A qualidade das evidências e força de recomendação foram analisadas pelo sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), para cada desfecho, considerando o conjunto das evidências; mediante classificação em quatro níveis: alto, moderada, baixa e muito baixa (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

A definição de cada nível, corresponde a (Brasil. Ministério da Saúde, 2014b):

Alto - Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.

Moderada - Há confiança moderada no efeito estimado.

Baixa - A confiança no efeito é limitada e;

Muito baixa - A confiança na estimativa de efeito é muito limitada.

A qualidade das evidências e força de recomendação também, incluiu os

seguintes fatores avaliados: delineamento do estudo, limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, magnitude de efeito e gradiente dose-resposta.

7. RESULTADOS

Um total de 676 estudos foram identificados nas bases de pesquisa. Após remoção de duplicatas e de estudos de outros temas, 141 permaneceram elegíveis para seleção. Após a leitura dos títulos e resumo, 114 foram excluídos, restando 37 estudos, dos quais 30 foram identificados, após exclusão de 7 pelos seguintes motivos: (n=5) por utilizar somente o *tap test*; (n=1) artigo de congresso; (n=1) autor e paciente já incluído (Figura 4). A tabela com os estudos e os motivos da exclusão estão descritos no Apêndice A. O desenho dos estudos identificados foram observacionais, prospectivos, prospectivos multicêntricos e retrospectivos. Não foram encontrados ensaios clínicos. Nos 30 estudos incluídos, foram realizadas análises quantitativas e qualitativas. Na tabela 1 são descritas as características de todos os estudos incluídos.

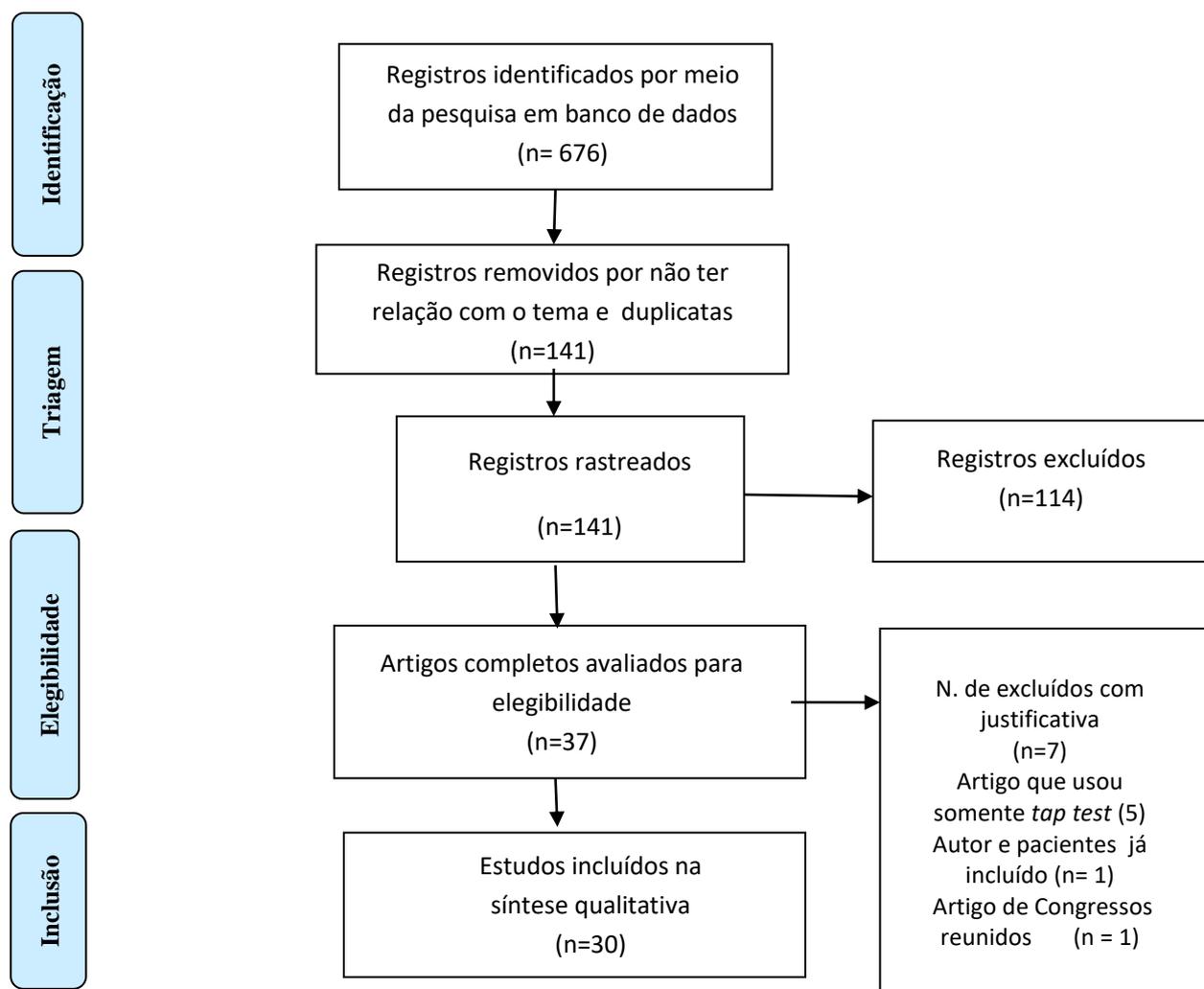


Figura 4: Fluxograma dos estudos para revisão sistemática da avaliação cognitiva após cirurgia de derivação líquórica em pacientes com hidrocefalia de Pressão Normal.

7.1 ANÁLISE DESCRITIVA

7.1.1 Descrição dos estudos incluídos

Um total de 1.200 pacientes foram analisados em todos os artigos incluídos. Nos estudos incluídos, revelaram o uso de derivação, (n=13, 43%) ventricular peritoneal, (n=6, 20%) derivação lombar e (n=11, 37%) não revelaram qual derivação foi utilizada para o tratamento da hidrocefalia de pressão normal estudada. A média de idade dos participantes foi de 72 anos, a média do tempo de estudo foi de 11 anos e o sexo masculino foi predominante, nos estudos incluídos. O período de seguimento dos estudos variou entre os anos de 1988 e 2018 e o ano de publicação dos estudos incluídos variou de 1988 a 2022.

A média de tempo de espera para cirurgia após o diagnóstico nos estudos que revelaram este dado, foi de 28 meses. Em 13 estudos (49%), não foi informado o tempo de espera para a cirurgia. A avaliação cognitiva variou entre 3, 6 e 12 meses após a cirurgia. As principais causas de procura do serviço médico eram a dificuldade na marcha, demência e/ou incontinência urinária e a insfectoriana. Os suspeitos de HPN tinham como principal critério, para a admissão cirúrgica, os achados em tomografia computadorizada e ressonância de crânio, seguido de melhora após o *tap test*, que é retirada do líquido raquidiano da medula espinhal com melhora imediata.

Dos estudos analisados, 24 (80%) utilizaram o testes MMSE para avaliação cognitiva, dos quais, n= 8 realizaram a reavaliação cognitiva após 12 meses da cirurgia realizada, n=1 com 16 meses, n= 8 estudos com 6 meses e n=7 estudos com 3 meses após a cirurgia de derivação ventricular. Além do MMSE, testes cognitivos específicos de domínios da cognição foram analisados.

Os testes cognitivos mais sensíveis e os respectivos domínios, estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Testes e domínios extraídos dos estudos analisados.

<i>Funções executivas</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
^a FDT	6	22
^b TMT-B	10	33
^c WAIS (dígitos invertidos)	4	15
^c WAIS (aritmética),	2	7
^d Stroop Color	6	22
^e FAB	6	22
^b TMT-A	13	43
<i>Memória Auditiva</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
^f RAVLT recordação total	7	26
^f RAVLT retenção	5	19
^f RAVLT tardio	8	29
<i>Fluência Verbal Semântica</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
^g Fluência semântica (FAZ)	5	16,5%
<i>Fluência Verbal Fonêmica</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
^h Boston	9	30%
<i>Velocidade Psicomotora</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
^b TMT-A	13	43
<i>Memória Visuoespacial</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
ⁱ Figuras complexas de Rey memória	2	7
<i>Visuoconstrução</i>		
<i>Teste</i>	<i>Nº de estudos</i>	<i>Peso</i>
ⁱ Figuras complexas de Rey cópia	5	19

Legenda: ^aFDT: teste dos cinco dígitos, avalia funções executivas como o controle inibitório, flexibilidade cognitiva e velocidade de raciocínio. ^b TMT-A: Teste de trilhas parte A e B, avalia atenção dividida e avalia função executiva, respectivamente. ^cWais-III: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos - Terceira Edição, subteste, aritmética e dígitos invertidos;). ^dStroop Color: testando a capacidade de inibir a primeira resposta (flexibilidade cognitiva e velocidade intelectual). ^eFAB: bateria frontal breve com seis subtestes (raciocínio abstrato, flexibilidade mental, programação motora, flexibilidade cognitiva, autonomia ambiental e controle inibitório. ^fRAVLT: teste auditivo-verbal de Ray que avalia a capacidade de aprendizagem auditiva e memória tardia verbal. ^gFluência semântica: teste que identifica a consciência de palavras em 60 segundos que iniciam com a letra F. ^hBoston: teste de linguagem. ⁱFigura Complexa de Rey-Osterreich, testando a memória visual (evocação imediata e tardia).

Fonte: Os autores (2023).

Não foi possível incluir na metanálise alguns dos testes utilizados nos estudos, por estarem presentes em apenas uma única vez, são eles: WMS; Token; R;M; Id; Matrizes Progressivas Coloridas de Raven; Luria; DRS; bateria completa WAIS III; Escala AES; Escala GDS; COGNIT teste computadorizado.

Outras características dos estudos incluídos, estão retratadas na tabela 2.

Tabela 2. Estudos incluídos e extração de dados

Autor (es), ano	Desenho do estudo	N° da amostra	Sexo F N (%) / M N (%)	Local do Estudo	Média de Idade (anos)	Tempo de Educação formal (anos)	Testes/Escalas utilizados	Resultado Cognitivo pré-operatório (pontos brutos)	Resultado Cognitivo pós-operatório (pontos brutos)	Tipo de Cirurgia	Tempo do Diagnóstico (meses)	Tempo da Avaliação pós cirurgia (meses)
Katzen H et al, 2011	Coorte Prospectiva	12	8 (66.6) 4 (33.3)	Miami	74	14	MMSE ^b FDT ^c TMT -A ^d TMT- B ^d Fluência ^e semântica RAVLT ^f RAVLT tardio ^f Boston ^g	(25.58) (13.33) (56) (175) (42) (17.18) (3.83) (45.30)	(29) (16.50) (36) (102) (46) (23.25) (7.13) (52.29)	NR ^a	26,9	6
Gleichgerrcht et al, 2009.	Coorte Prospectiva	10	3 (30) 7 (70)	Buenos Aires	69	12,9	MMSE ^b FDT ^c TMT -A ^d TMT- B ^d Fluência ^e semântica Boston ^g Token Test ^h FAB	(24) 5.2 105 184 9.7 18.1 19.2 14.0	(27) 5.6 86 126 11.5 19.4 22.1 15.4	DVP ^j	NR	7
Duinkerke A et al.,2004.	Coorte Prospectiva Longitudinal	10	6 (60) 4 (40)	Holanda	70,9	12,2	WMS imediata ^k WMS tardia ^k Figura C. Rey ^l cópia Figura C. Rey memória RAVLT ^f 5 RAVLT retenção ^f RAVLT tardio ^f Stroop Color ^m	6.7 3.5 24.9 6.7 29.9 24.9 2.6 58.8	1.9 2.2 2.5 23. 11.6 3.1 2.7 12.5	DVP	57	8,2
Hellström P. et al, 2012	Coorte Prospectiva multicêntrica	142	69 (48.5) 73 (51.4)	Bélgica, República Tcheca, Dinamarca, Alemanha, Hungria, Itália, Holanda,	72,5	10	MMSE ^b RAVLT retenção ^f RAVLT tardio ^f Stroop Color ^m	22 2 119	27 4 105	DVP	NR	3

Espanha e Suécia													
Kahlon B et al., 2018	Coorte Prospectiva	75	43 (57.3)	32 (42.6)	Suécia	72,5	8,8	R ^N M ^O Id ^P	10 6 3	35 25 17	NR	19	NR
Raftopoulos, 1994.	Coorte Prospectiva	23	9(39.1)	14(60.8)	Bélgica	70	NR	Figura C. Rey ^l Boston ^g 1	2 5	6 9	NR	NR	12
Matsuoka et al., 2001.	Coorte Prospectiva	8	NR		Noruega	71	NR	MMSE ^b Raven ^R Luria ^s	20.5 2 33	22.75 2.7 37.75	DVP	18	3
Andrén K et al., 2013.	Coorte Prospectiva	33	16(48.4)	17(51.5)	Suécia	76	NR	MMSE ^b	25	27	NR	84	13
Foss et al., 2007	Coorte Prospectiva	27	19(70.3)	8(29.6)	Noruega	68-76	NR	MMSE ^b DRS ^t	25 128	28 134	DVP	NR	12
Hellström et al., 2008	Coorte Prospectiva	47	29(53)	27 (47)	Suécia	73	11	MMSE ^b RAVLT ^f FDT ^c	25.5 28 5	28 35 6	DVP	NR	3
Hiraoka et al., 2015	Coorte Prospectiva	10	6(60)	4(40)	Japão	77	13	MMSE ^b FAB TMT -A ^d Boston ^g	20.6 10.6 97.64 8.60	21 9.20 82.75 9	DVP/DLP	39	3
Iddon et al., 1999	Coorte Prospectiva	11	3(27.3)	8 (7.3)	Reino Unido	70	NR	MMSE ^b	24	25	DVP	NR	6
Kazui et al, 2015	Coorte Prospectivo Multicêntrico	49	29(59.2)	20 (40.8)	Japão	76	NR	MMSE ^b FAB TMT -A ^d WAIS-III (procurar símbolos)	20.4 9.3 157.7 8	21.9 10.7 131.9 11.3	DLP	3	6
Solana et al., 2012	Coorte Retrospectiva	185	74(40)	111 (60)	Espanha	74	12	MMSE ^b Figura C. Rey ^l cópia Figura C. Rey memória RAVLT retenção ^f	24 14 1 19.18	25 12.7 4 22.25	NR	24	6

Continuação

								RAVLT tardio ^f	1	1			
								FDT ^c	4	4			
								Boston ^g	2	4			
								TMT -A ^d	156	112			
								TMT- B ^d	333	329			
Lundin et al., 2013	Coorte Prospectivo	35	19(54) 16(45)	Suécia	73	NR		MMSE ^b	26	27	DVP	36	3
								WAIS-III (dígitos invertidos, FE)	2	3			
								RAVLT ^f	16	27			
								Figura C. Rey memória ^l	12	16.5			
Mataró et al., 2003	Coorte Prospectivo	8	5(63) 3(37)	Espanha	73	8.3		Fluência ^e semântica	11	14.5	NR	NR	6
								TMT -A ^d	224	89			
								TMT- B ^d	331	334			
								Stroop Color ^m	4008	1976			
								WAIS-III (dígitos invertidos, FE)	4.27	4.47			
								RAVLT ^f	19.93	23.47			
								Figura C. Rey memória ^l	12.93	20.27			
Mataró² et al., 2007	Coorte Prospectivo	18	9(50) 9(50)	Espanha	74.5	7.8		Fluência ^e semântica	10	14.27	NR	29	6
								TMT -A ^d	232	164			
								TMT- B ^d	402	346			
								Stroop Color ^m	4133	3056			
								MMSE ^b	24	27			
Moriya et al., 2015	Coorte Prospectivo	32	23(72) 9(28)	Japão	71.5	NR		FAB	13	15	DLP	NR	12
								TMT -A ^d	84	64			
								MMSE ^b	26	26			
								Escala AE ^š	17.5	17.5			
Peterson et al., 2016	Coorte Retrospectiva Observacional	22	8(36) 14(64)	Reino Unido	68.3	12		Escala GDS ^w	6	2	DVP	NR	3
								Fluência ^e semântica	12.32	15.82			

Continuação

								Boston ^g	27.9	34.14			
								RAVLT retenção ^f	4.95	5.05			
								RAVLT tardio ^f	1	3			
								MMSE ^b	21	22			
								WAIS-III (dígitos invertidos, FE)	3	3			
Poca et al.,2014	Coorte Prospectivo	43	13(30) 30(70)	Espanha	71.1	NR		Figura C. Rey memória ^h	2.98	2	NR	12	6
								TMT -A ^d	133	132			
								TMT- B ^d	212	262			
								Escala função cognitiva [*]	4	4			
								MMSE ^b	22.3	23.2			
								WAIS-III (dígitos invertidos, FE)	7.6	7.7			
Saito et al.,2011	Coorte prospectivo multicêntrico	32	16(50) 16(50)	Japão	76.3	10.1		FAB	10.3	11.3	DVP/DLP	NR	12
								Figura C. Rey memória ^h	20	18			
								TMT -A ^d	165	126			
								MMSE ^b	22	27			
								Figura C. Rey memória ^h	29	22			
Thomas et al.,2005.	Coorte prospectivo	42	19(45) 23(55)	USA	73	NR		TMT- B ^d	213	143	DVP	17	3
								RAVLT retenção ^f	29	22			
								RAVLT tardio ^f	3.35	1.35			
								Stroop Color ^M	52	52.6			
Virhammar et al.,2014.	Coorte prospectivo	109	51(47) 58(53)	Suécia	74	NR		MMSE ^b	24	26	NR	32	12
Yamamoto et. al.,2013	Coorte prospectivo	16	8(50) 8(50)	Japão	75.8	11.5		MMSE ^b	21.5	24			
								FAB	10.2	11.6	DLP	NR	3
								TMT -A ^d	124	129			
								Stroop Color ^M	36.5	36.4			
								TMT -A ^d	94.9	73.3			
								TMT- B ^d	144	153			
Savolainen et al.,2002	Coorte prospectivo	51	24(47) 27(53)	Áustria	66	NR		WAIS-III (aritmética, FE)	4.8	5	NR	NR	12
								WAIS-III (cubos, organização perceptual)	15.9	15.2			

Stambrook et al., 1988	Coorte prospectivo	14	5(36) 9(64)	USA	73	8	WAIS-III (dígitos invertidos, FE)	6.5	9.25	NR	NR	6
							WAIS-III (Aritmética, FE)	5.3	6.75			
							RAVLT retenção ^f	6.57	17.57			
							RAVLT tardio	2.14	12.71			
							Figura C. Rey memória ^l	26.14	4.43			
							Figura C. Rey ^l	42.86	74.86			
							cópia					
							TMT- B ^d	402	64.86			
							Boston ^e	2.83	2			
							TMT -A ^d	151	419			
MMSE ^b	19.50	19.80										
Behrens et al., 2018	Coorte Prospectivo Multicêntrico	41	5 (12) 37 (88)	Suécia	74	8	MMSE ^b	28	28	DVP	NR	4
							COGNIT teste computadorizado com teste de batida de 4 dedos	73	81			
							TMT -A ^d	75	71			
							TMT- B ^d	135	151			
							Stroop Color ^M	1372	1298			
Kambara et al., 2021	Coorte Retrospectiva	48	19(39) 29(60)	Japão	77	8	MMSE ^b	22	23	DVP/DLP	2	3
Gold et al., 2022	Coorte Retrospectiva	20	(45) (64)	EUA	74	13	MMSE ^b	26	26	NR	2	12
							TMT- B ^d	1	4			
							TMT -A ^d	59				
Razai et al., 2019	Coorte Prospectivo	62	39(62) ()	Austrália	77	NR	MMSE ^b	22,3	27,8	NR	NR	16

Legenda: ^aNR: não revelado; ^bMMSE: Mini exame do estado mental, avalia orientação pessoal, memória imediata e tardia, atenção, cálculo, linguagem, leitura, escrita e habilidades de cópia; ^cFDT: teste dos cinco dígitos, avalia funções executivas como o controle inibitório, flexibilidade cognitiva e velocidade de raciocínio. ^dTMT-A: Teste de trilhas parte A e B, avalia atenção dividida e avalia função executiva, respectivamente; ^eFluência semântica: teste que identifica a consciência de palavras em 60 segundos que iniciam com a letra F. ^fRAVLT: teste auditivo-verbal de Ray que avalia a capacidade de aprendizagem auditiva e memória tardia verbal. ^gBoston: teste de linguagem; ^hToken Test: teste de toque que avalia a capacidade de compreensão auditiva e a memória de trabalho; ⁱFAB: bateria frontal breve com seis subtestes (raciocínio abstrato, flexibilidade mental, programação motora, flexibilidade cognitiva, autonomia ambiental e controle inibitório); ^jVP: Ventrículo-peritoneal; ^kWMS: Escala Wechsler de Memória, subteste de memória lógica, testando a memória verbal (recordação imediata e tardia de uma história); ^lFigura Complexa de Rey-Osterreich, testando a memória visual (evocação imediata e tardia); ^mStroop Color: testando a capacidade de inibir a primeira resposta (flexibilidade cognitiva e velocidade intelectual); ⁿR (tempo de reação); ^oM (teste de memória); ^pId (formas idênticas); ^rMatrizes Progressivas Coloridas de Raven, avalia a inteligência; ^sLuria: memória de palavras; ^tDRS inclui subtestes de Atenção, Iniciação/perseveração, Construção, Conceitualização e Memória; ^uWais-III: Escala Wechsler de Inteligência para Adultos - Terceira Edição, subteste, procurar símbolos; ^vEscala AES: Escala de avaliação de apatia; ^wEscala GDS: Escala de avaliação de Depressão; ^zCOGNIT teste: apresentado em uma tela sensível ao toque de 17 polegadas com animações e som de alto-falante pré-gravado, avalia memória, funções executivas, velocidade psicomotora, atenção, destreza manual e depressão.

Fonte: Os autores (2023).

7.2 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS E QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

No que diz respeito ao risco de viés, onze estudos (42%), dos 30 (100%) incluídos, não relataram o motivo de exclusão dos participantes do estudo, assim como, as suas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto dos seus participantes (Katzen et al., 2011; Gleichgerrcht et al, 2009; Andrén K et al., 2013; Foss et al., 2007; Kazui et al, 2015; Mataró et al, 2003; Moriya et al., 2015; Peterson et al., 2016; Thomas et al.,2005; Yamamoto et. al.,2013; Stambrook et al.). Somente dois (7.0%) estudos, apresentaram 100% das respostas “sim” na análise da ferramenta de avaliação utilizada ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017).

Dos estudos, 14 (49.0%), foram “pouco claro” quanto a escolha dos participantes para grupos expostos e não expostos (Katzen H et al, 2011; Gleichgerrcht et al, 2009.; Duinkerke A et al.,2004.; Hellström P. et al, 2012; Kahlon B et al, 2006; Svendsen et al., 2001. Andrén K et al., 2013.; Foss et al., 2007; Hiraoka et al., 2015; Iddon et al., 1999; Mataró et al, 2003; Mataró et al.,2007; Moriya et al., 2015 Peterson et al., 2016).

O equivalente a 6 estudos (22.0%) não demonstraram dados quanto a validade e confiabilidade do momento da testagem (Katzen H et al, 2011; Gleichgerrcht et al, 2009; Andrén K et al., 2013.; Iddon et al., 1999; Solana et al., 2012; Stambrook et al., 1988). Na classificação geral dos estudos, dois (7,0%) apresentaram um risco de viés muito baixo, ou seja, a confiança na estimativa de efeito é muito limitada, oito (27.0%) apresentaram baixo risco de viés e mais oito (27.0%) apresentaram risco moderado. Não houve estudo classificado com alto risco de viés, segundo a ferramenta utilizada para a avaliação, (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2014b), para estudos de coorte. A descrição e classificação individualizada do risco de viés e qualidade metodológica dos estudos são apresentadas na tabela a seguir:

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés pela ferramenta de avaliação crítica do ROBVIS para estudos de coorte

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Katzen et al., 2011.	✗	?	✗	?	?	✗	✗	✗
Gleichgerrcht et al, 2009.	✗	?	✗	?	?	✗	✗	✗
Duinkerke A. et al.,2004.	✗	✗	?	?	?	+	?	?
Hellström P. et al., 2012.	✗	✗	✗	+	✗	?	+	✗
Babar Kahlon et al., 2006.	✗	✗	+	✗	✗	+	+	✗
Matsuoka et al., 2018.	?	✗	+	+	+	+	+	?
Raftopoulos et al., 1994.	✗	?	✗	+	+	+	?	?
Andren et al., 2013.	✗	✗	?	?	✗	✗	✗	✗
Foss et al., 2007.	✗	✗	?	?	✗	?	✗	✗
Helstrom et al. , 2008.	+	?	?	?	✗	?	+	?
Hiraoka et al., 2015.	✗	?	✗	?	+	+	+	?
Iddon et al., 1999.	✗	✗	✗	✗	+	✗	+	✗
Kazui et al., 2015.	+	✗	?	✗	✗	?	✗	✗
Lundin et al., 2013.	+	?	?	?	+	?	+	?
Mataro et al., 2003.	✗	?	?	✗	✗	?	✗	✗
Solana et al., 2010.	?	?	?	?	+	✗	+	?
Mataro et al., 2007.	✗	?	?	?	+	?	+	?
Moriya et al., 2015.	✗	?	?	?	+	?	✗	?
Peterson et al., 2016.	✗	✗	✗	?	?	?	✗	✗
Poca et al., 2004.	+	+	?	?	+	?	?	?
Saito et al., 2011.	+	?	?	?	+	?	+	?
Thomas et al., 2005.	?	?	?	?	✗	?	✗	✗
Virhammar et al., 2014.	+	+	+	+	+	?	?	+
Yamamoto et al., 2013.	?	?	?	?	✗	?	✗	✗
Savolainen et al, 2002.	+	+	+	+	+	+	+	+
Stambrook et al, 1988.	?	?	?	?	?	✗	✗	✗
Behrens et al., 2019.	?	?	?	?	?	?	?	?
Kambara et al.,2021.	+	✗	+	?	✗	+	?	?
Gold et al, 2022.	✗	+	+	✗	+	?	✗	✗
Razai et al, 2019.	+	✗	✗	?	✗	?	?	?

D 01- A escolha foi aleatória? D 02- A alocação foi cega, oculta? D 03- Os participantes eram cegados? D 04- A equipe sabe de quem é o resultado obtido? D 05- Existe dados incompletos sobre o abandono do processo? D 06- Relatório seletivo (efeito de aprendizagem dos testes na retestagem)? D 07- Existe informação para onde foram os números perdidos?

Fonte:Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Adaptado de: os autores (2023).

7.3 ANÁLISE DA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS E FORÇA DE RECOMENDAÇÃO

A qualidade das evidências analisadas pela metodologia GRADE, foi considerada muito baixa para o desfecho, conforme mostrado na tabela a seguir. Embora o risco de viés e a evidência indireta não sejam consideradas graves, existe uma heterogeneidade alta entre os estudos incluídos na análise da pontuação pré-operatória e pós-operatória respectivamente.

Dos 24 estudos incluídos que utilizaram o teste de maior uso, MMSE, (n=2, 8%) mostram-se favorável à qualidade metodológica. Apesar disso, a heterogeneidade se revelou significativa dentro do grupo entre os escores pré-operatórios e pós-operatórios.

Em todos os demais testes, a melhora cognitiva no pós operatório, não foi significativa, com heterogeneidade importante entre os estudos, apesar de melhora na busca visual, memória de trabalho, memória verbal tardia e fluência semântica, se tornou inviável a estimativa de confiança.

Tabela 4. Perfil das evidências e Sumário de resultados do GRADE Working Group

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de derivação	melhora cognitiva		
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	9/12 (75.0%)	9/12 (75.0%) 3.4%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
2	estudo observacional	grave ^c	grave ^c	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%) 3.0%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de derivação	melhora cognitiva		
8	estudo observacional	grave ^d	grave ^b	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	33/178 (18.5%)	33/178 (18.5%) 2.0%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
9	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	27/27 (100.0%)	27/27 (100.0%) 3.0%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
10	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	47/159 (29.6%)	47/159 (29.6%) 2.5%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
11	estudo observacional	grave ^a	não grave	grave ^a	não grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	23/42 (54.8%)	23/42 (54.8%) 0.2%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
12	estudo observacional	grave ^c	não grave ^c	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	11/43 (25.6%)	11/43 (25.6%) 1.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de derivação	melhora cognitiva		
13	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	49/93 (52.7%)	49/93 (52.7%) 1.5%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
14	estudo observacional	muito grave ^a	muito grave ^a	grave ^c	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	16/35 (45.7%)	16/35 (45.7%) 1.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
15	estudo observacional	grave ^b	não grave	grave ^b	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	11/11 (100.0%)	11/11 (100.0%) 1.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
18	estudo observacional	grave ^b	não grave ^a	não grave ^f	não grave ^f	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	15/32 (46.9%)	15/32 (46.9%) 3.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
20	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^{c-a}	não grave ^e	não grave ^e	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	43/64 (67.2%)	43/64 (67.2%) 1.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
21	estudo observacional	grave ^a	não grave ^c	não grave ^b	não grave	viés de publicação altamente	26/32 (81.3%)	26/32 (81.3%)	⊕⊕⊕○	IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de derivação	melhora cognitiva		
						suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado		0.1%	Moderada	
22	estudo observacional	grave ^b	grave	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	15/42 (35.7%)	15/42 (35.7%) 4.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
23	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	associação muito forte gradiente de dose-resposta	109/172 (63.4%)	109/172 (63.4%) 2.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
24	estudo observacional	muito grave	grave	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	16/16 (100.0%)	16/16 (100.0%) 2.5% 0.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
25	estudo observacional	Grave	não grave	não grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	15/15 (100.0%)	15/15 (100.0%) 0.5%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
26	estudo observacional	muito grave	grave	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	23/23 (100.0%)	23/23 (100.0%) 0.2%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de derivação	melhora cognitiva		
27	estudo observacional	extremely serious	grave	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	25/25 (100.0%)	25/25 (100.0%) 5.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
28	estudo observacional	Grave	não grave	grave	grave	todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	48/48 (100.0%)	48/48 (100.0%) 5.0%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
29	estudo observacional	muito grave	grave	muito grave	muito grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	20/20 (100.0%)	16/16 (100.0%) 3.2%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
30	estudo observacional	Grave	grave	grave	não grave	forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado	16/16 (100.0%)	16/16 (100.0%) 3.2%	⊕○○○ ○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE

b. O número da amostra é muito pequeno para considerar os resultados válidos; c. Os testes pré e pós-operatórios foram diferentes para evitar efeito de aprendizagem, porém isso gera viés de comparação dos resultados; d. Não há informações para avaliar; e. O tempo de escolaridade foi pouco considerado; f. Teste de computador para idosos pode interferir no efeito do manuseio com computador.

Fonte: GRADE Working Group - < <https://gdt.grade.org/app/> >

7.4 METANÁLISE

7.4.1. Metanálise da Atenção e Funções Executivas

As funções executivas consistem nas habilidades cognitivas relacionadas entre si como controle inibitório, flexibilidade cognitiva e memória de trabalho, necessárias para regulação das emoções, qualidade da atenção, controle da impulsividade, planejamento e memória de curto prazo.

7.4.1.1 Teste dos cinco dígitos - FDT

Um total de trinta estudos de coorte foram incluídos para metanálise. Destes, seis estudos utilizaram o teste dos cinco dígitos (FDT), que avalia funções executivas como o controle inibitório, flexibilidade cognitiva e velocidade de raciocínio. Os dados dos estudos extraídos são apresentados na tabela 6 (Apêndice I).

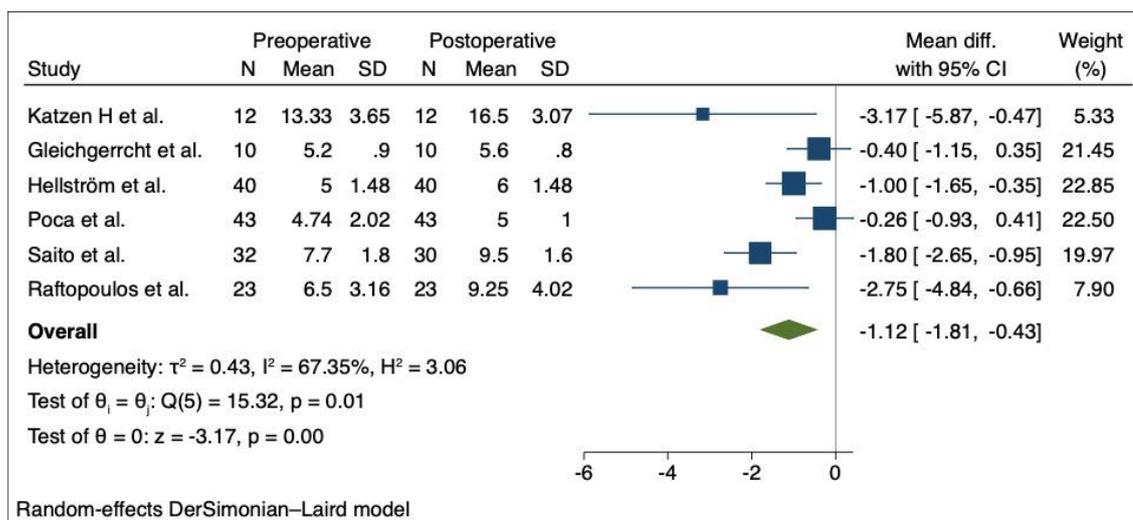


Figura 5: *Forest Plot* do teste FDT

Como resultado, um modelo de metanálise de efeito randômico foi conduzido para apresentar os dados dos 6 estudos de coorte prospectiva envolvendo 26 indivíduos e não demonstraram força de significância estatística, uma vez que o fator tempo de execução da tarefa foi maior no pós-operatório. (média $-1,12$ IC 95%: $-1,81,-0,43$, $p < 0.01$). (Fig. 5).

7.4.1.2 Teste TMT-A

Um total de trinta estudos de coorte foram incluídos para metanálise. Destes, quatorze estudos utilizaram o teste trilhas A (TMT-A), que avalia busca visual e velocidade de raciocínio. Os dados dos estudos extraídos são apresentados na tabela 7 (Apêndice I).

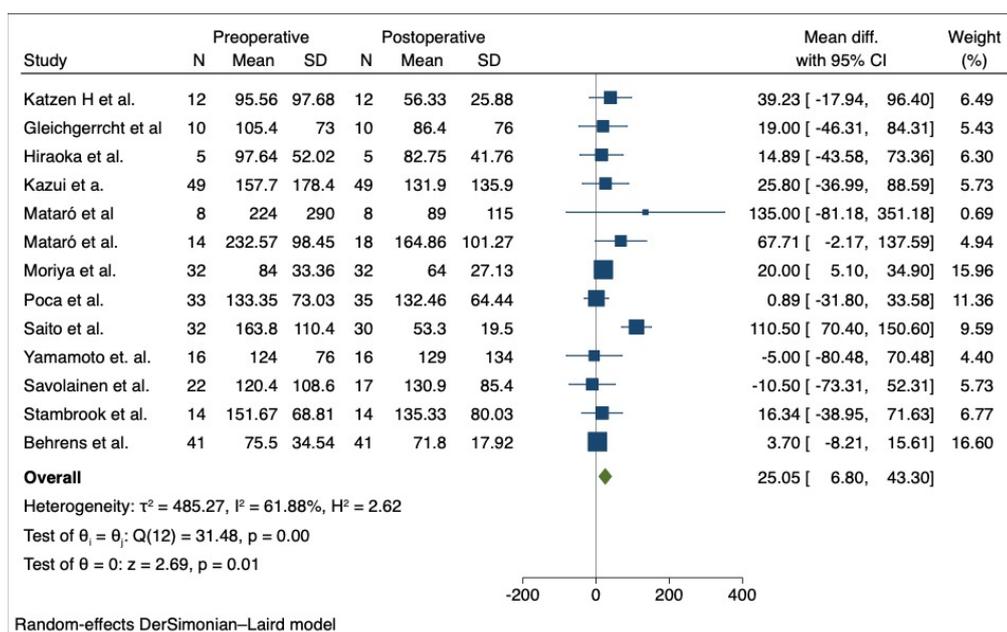


Figura 6. Forest plot dos efeitos da melhoria cognitiva – Teste de Trilhas A (TMT A).

Os estudos revelaram força de significância estatística (média 25.05, IC 95%; 6,80, 43.43, $p < 0,001$), houve melhora cognitiva, porém com alta heterogeneidade entre os estudos $I^2=61,88\%$.

7.4.1.3 Teste TMT - B

Dos trinta estudos de coorte incluídos para metanálise, dez utilizaram o Teste Trilhas B (TMT-B). O estudo de Gold et al, 2022 e Behrens et al., 2018, indicou notável influência para não ter melhorado a flexibilidade cognitiva.

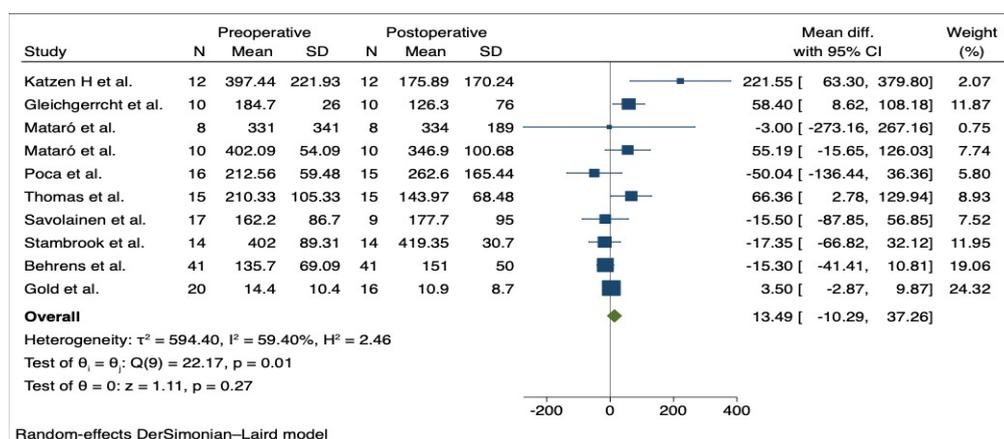


Figura 7: Forest Plot do teste TMT-B

O resultado, posicionou o losângulo do *Forest plot* na linha de feito nulo. Os dados dos estudos extraídos são apresentados na tabela 4 (Apêndice I).

7.4.1.4 Teste Wais (aritmética)

Um total de apenas dois estudos de coorte prospectivo envolvendo 65 pacientes com HPN, foram incluídos na metanálise para o desfecho.

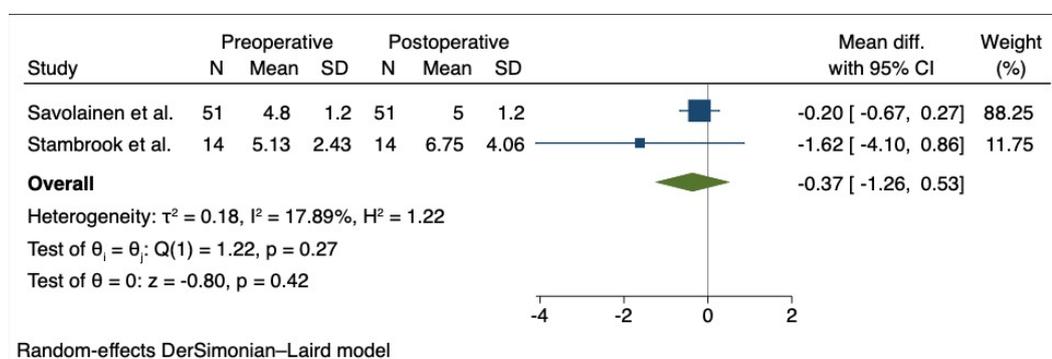


Figura 8: Forest Plot do teste Wais (aritmética)

O resultado da metanálise evidenciou que o domínio cognitivo memória de trabalho que recruta função auditiva, não houve melhora após a cirurgia de derivação liquórica ($p > 0,027$).

7.4.1.5 Teste Wais (dígitos span)

No teste dígitos span da bateria Wais que envolve memória de trabalho auditiva, o resultado da metanálise apontou média (-,87, IC 95%: -1.66, -0.08, $p < 0,03$) com heterogeneidade $I^2=67,33\%$.

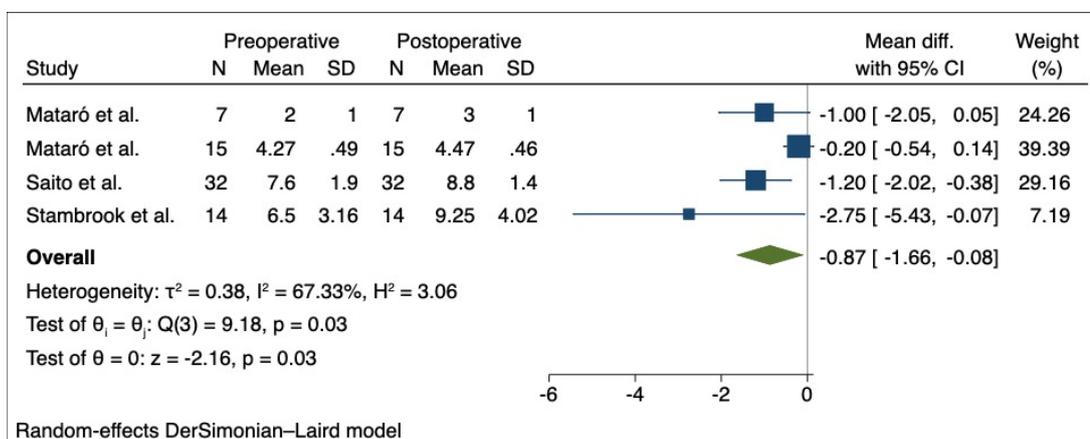


Figura: *Forest Plot* do teste Wais (dígitos span)

A memória de trabalho na metálise do Wais dígitos span, melhorou após a cirurgia de derivação, entretando deve ser analisado com cautela.

7.4.1.6 Teste Stroop

Dos trinta estudos, seis utilizaram os teste Stroop, que avalia flexibilidade cognitiva visual.

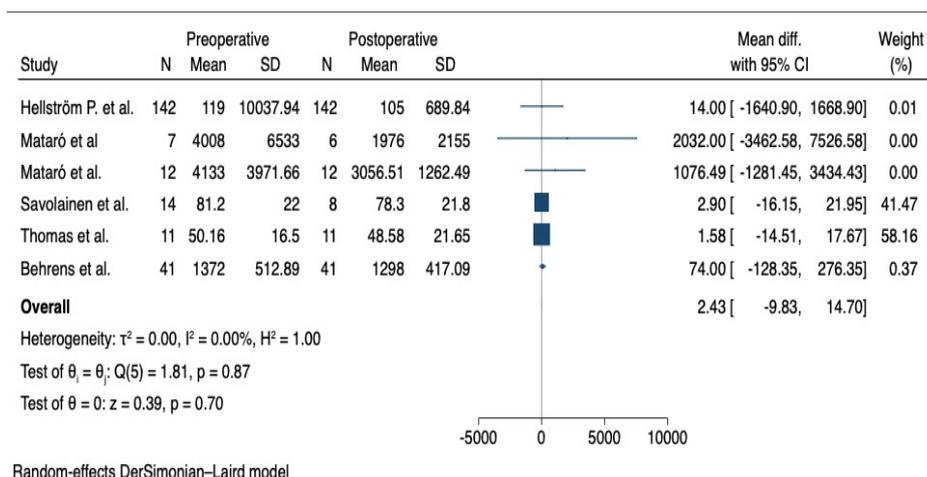


Figura 10: *Forest Plot* do teste Stroop

Os dados extraídos para a metanálise, não mostraram que há diferença entre o pré e o pós operatório.

7.4.1.7 Teste FAB

O resultado da extração de dados dos estudos que utilizaram o teste FAB, bateria frontal breve composta por seis subtestes raciocínio abstrato, flexibilidade mental, programação motora, flexibilidade cognitiva, autonomia ambiental e controle inibitório e que envolveram seis dos trinta estudos estão descritos na tabela 8 (Apêndice I);

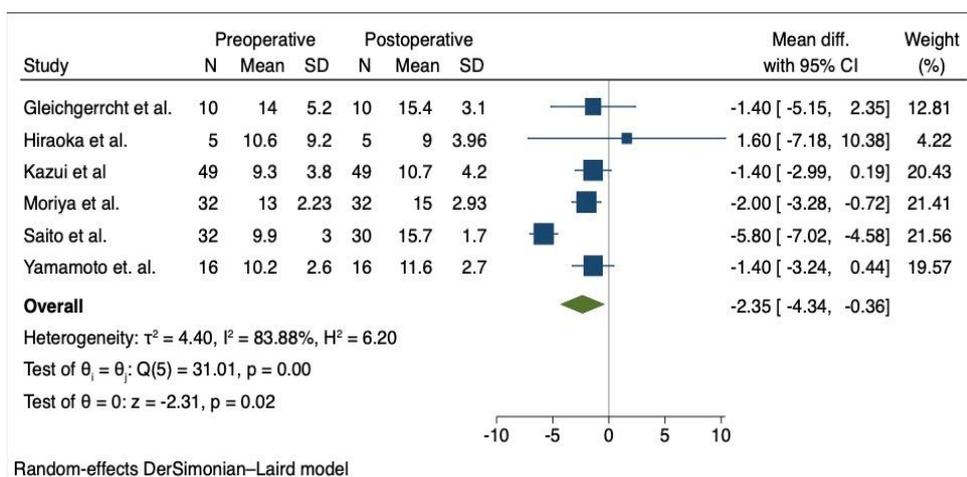


Figura 11: *Forest Plot* do teste FAB

A metanálise demonstrou melhora estatisticamente significativa ($p < 0,001$), porém a heterogeneidade $I^2 = 83,88\%$, reduzindo o grau de confiança.

7.4.2 Metanálise dos efeitos globais na cognição

O Mini exame do estado mental avalia a cognição na forma global e inclui domínios de orientação pessoal, memória imediata e tardia, atenção, cálculo, linguagem, leitura, escrita e habilidades de cópia.

7.4.2.1 MMSE.

De um total de trinta estudos de coorte, 24 estudos envolvendo 753 indivíduos foram incluídos para metanálise, por utilizar o Mini exame do estado mental (MMSE). A descrição e a metanálise mostrou melhora cognitiva ($p < 0,001$). Os dados dos estudos extraídos estão representados na tabela 8 (Apêndice I) e o *forest plot* na figura 12.

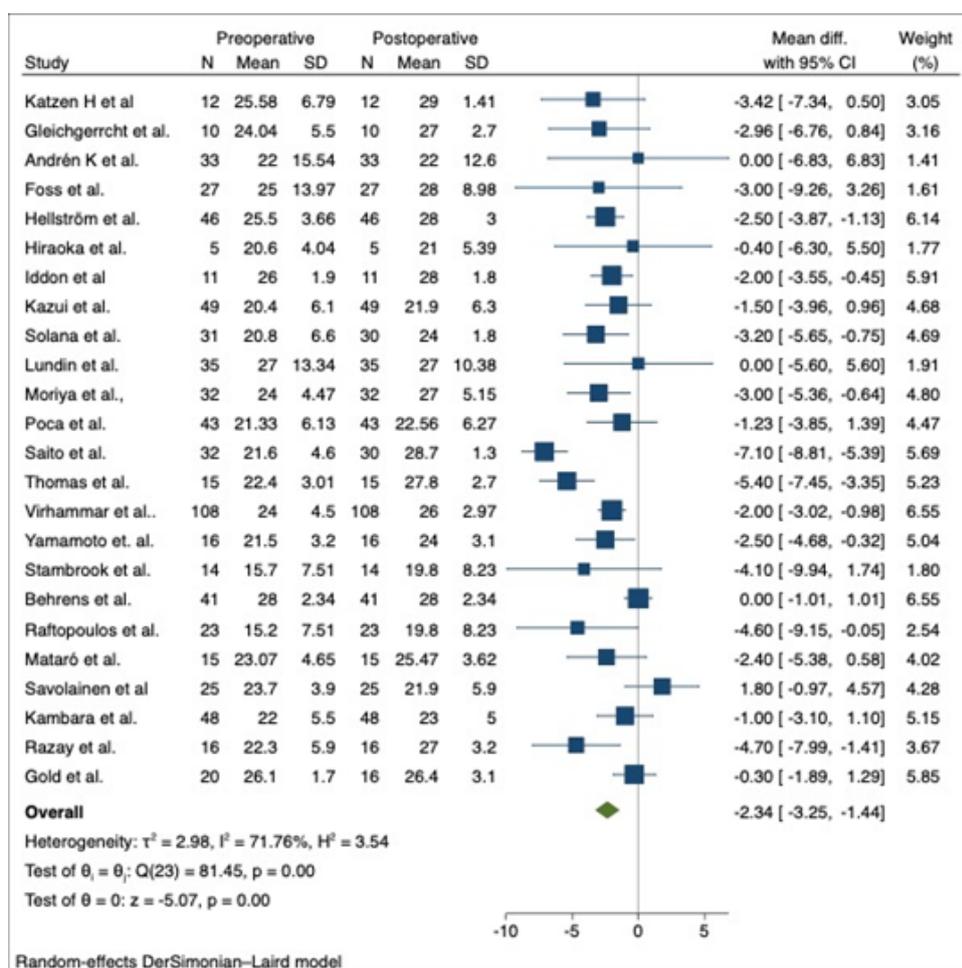


Figura 12. *Forest plot* dos efeitos da melhora cognitiva após cirurgia de derivação na HPN.

Entretanto, a heterogeneidade é muito alta $I^2 = 71,78\%$. Quando separamos por qualidade metodológica, a diferença média reduziu até atingir efeito nulo na metanálise dos dois estudos com maior rigor metodológico. Quando analisamos os estudos que avaliaram o MMSE até seis meses de pós-operatório em relação com os que avaliaram com mais de seis meses, a melhora significativa, se manteve. Porém em ambas análises de subgrupo, a heterogeneidade se manteve elevada.

O viés de publicação foi avaliado usando um gráfico de funil (*Funnel plot*), que demonstrou simetria, não sugerindo viés de publicação. (Apêndice I).

7.4.3 Análise de Subgrupos

Foi conduzida uma análise de subgrupo com os vinte e quatro estudos do desfecho MMSE. Um *forest plot* com análise de subgrupos foi realizado para verificar se a qualidade metodológica influenciava nos resultados da metanálise. Os estudos com menos risco de viés tenderam a ter menor efeito de melhora no MEEM. Entretanto, não reduziu a heterogeneidade (Fig. 13 e 14).

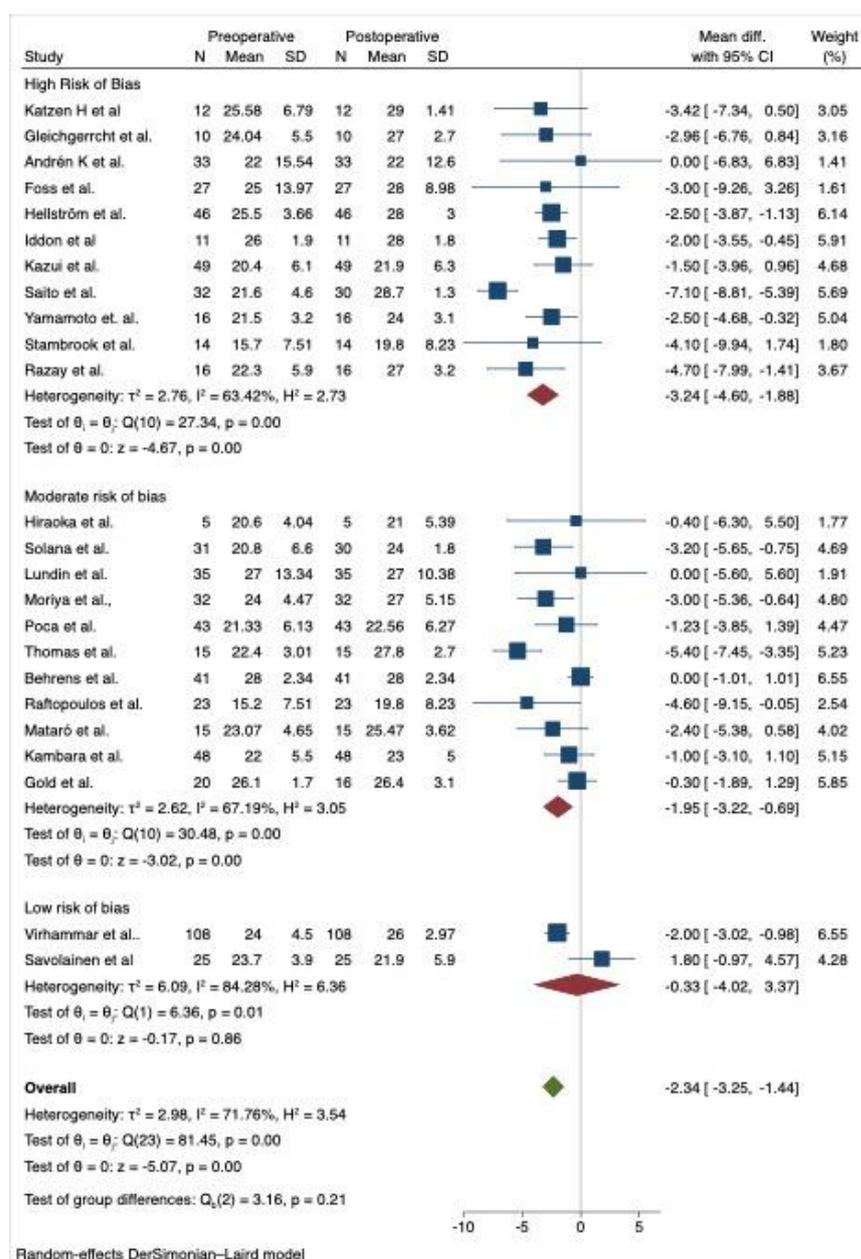


Figura 13: Forest plot da análise separado por subgrupos – Risco de Viés.

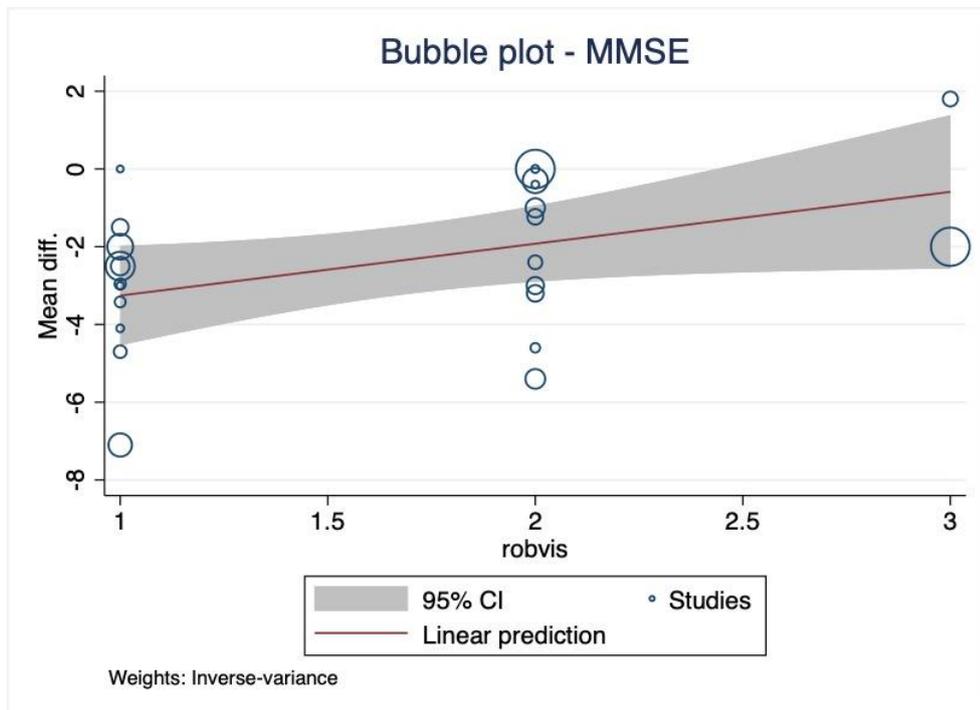


Figura 14. Gráfico *Bubble plot* avalia a relação entre a diferença média do MEEM entre as três categorias de estudos (1 = alto risco de viés; 2 = moderado risco de viés; 3 = baixo risco de viés)

Novo *forest plot* com análise de subgrupo foi realizado para verificar se a variável tempo de avaliação cognitiva no pós-operatório influenciava na metanálise. Os dados são apresentados na figura 15, a seguir:

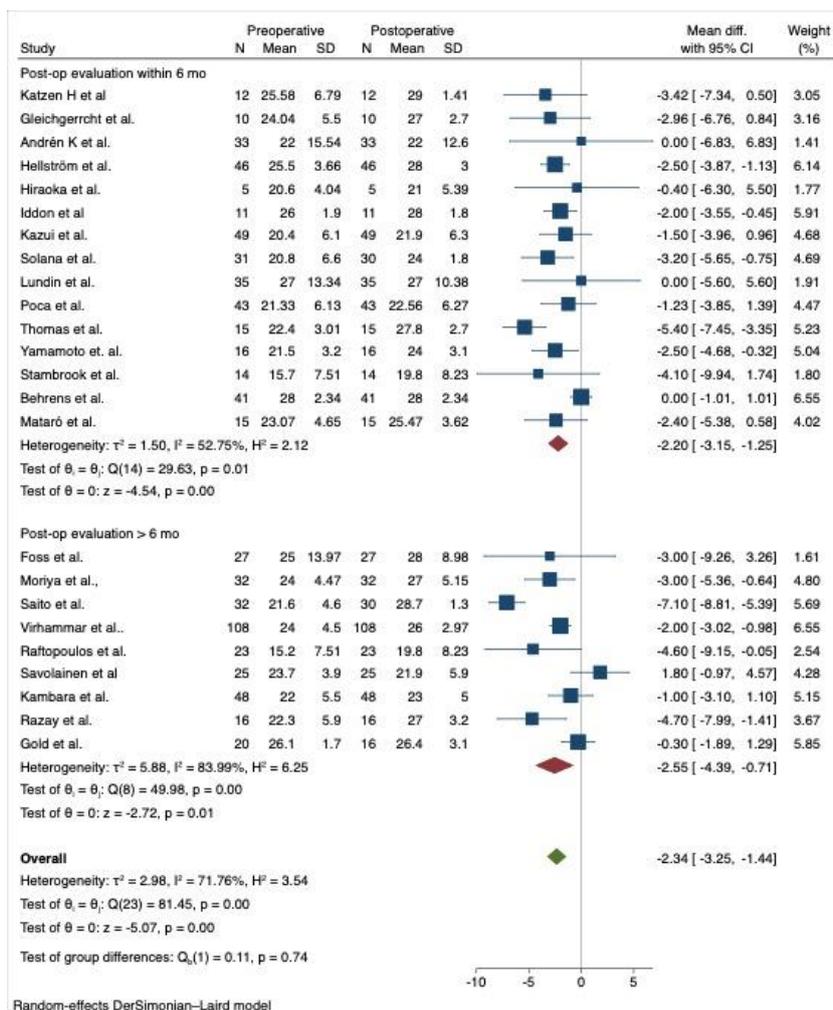


Figura 15: Forest Plot do MMSE por subgrupo de tempo de avaliação cognitiva no pós-operatório.

Houve melhora do MEEM nos dois momentos, entretanto, não houve redução da heterogeneidade entre os estudos.

7.4.4 Metanálise de Linguagem

Definida pela capacidade de comunicação receptiva “input” (compreensão) e expressiva “output” (capacidade de expressar o que sabe).

7.4.4.1 Fluência Semântica

Um total de oito dos trinta estudos, avaliaram a fluência semântica que consiste em recuperar palavras já cristalizadas ao longo da vida. A metanálise revelou melhora estatisticamente significante neste domínio ($p < 0,001$).

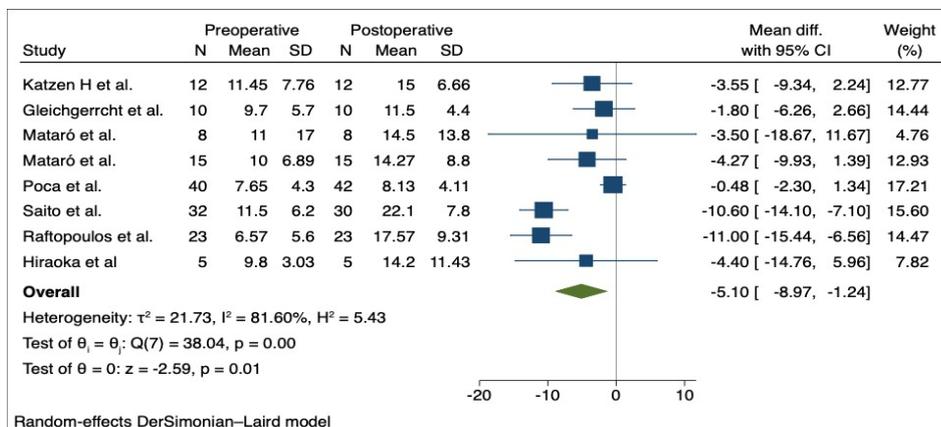


Figura 16: *Forest Plot* do teste Fluência semântica

Entretanto, a heterogeneidade é muito alta, devendo este resultado ser analisado com cautela.

7.4.4.2 Fluência Verbal - Boston

Cinco estudos dos trinta, avaliaram a capacidade de nomeação visual. A metanálise não foi estatisticamente significante neste domínio ($p > 0,12$).

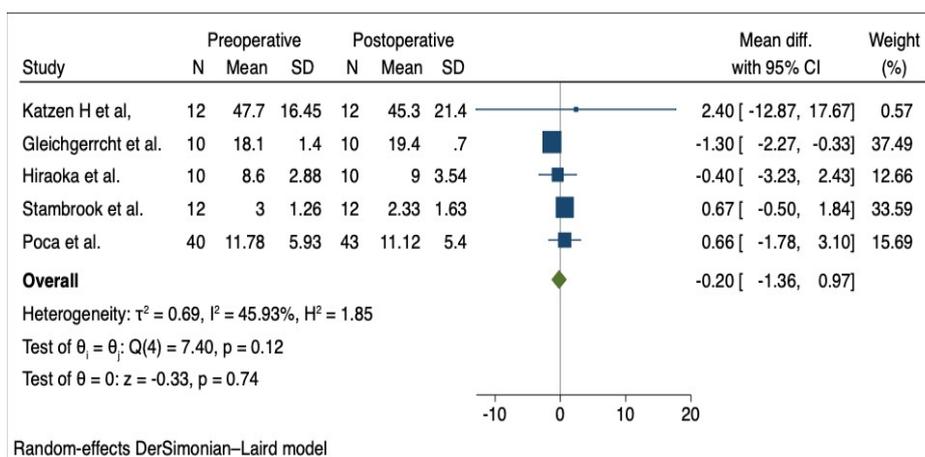


Figura 17: *Forest Plot* do teste fluência verbal - boston

Neste domínio, não houve melhora.

7.4.5 Metanálise da Aprendizagem Verbal

Domínio da capacidade de memória verbal que se aplica à fatores de influência na curva de aprendizagem auditiva.

7.4.5.1 RAVLT (retenção)

Cinco estudos do total de incluídos, avaliaram este domínio. A metanálise não foi estatisticamente significativa com o losângulo na linha de efeito nulo.

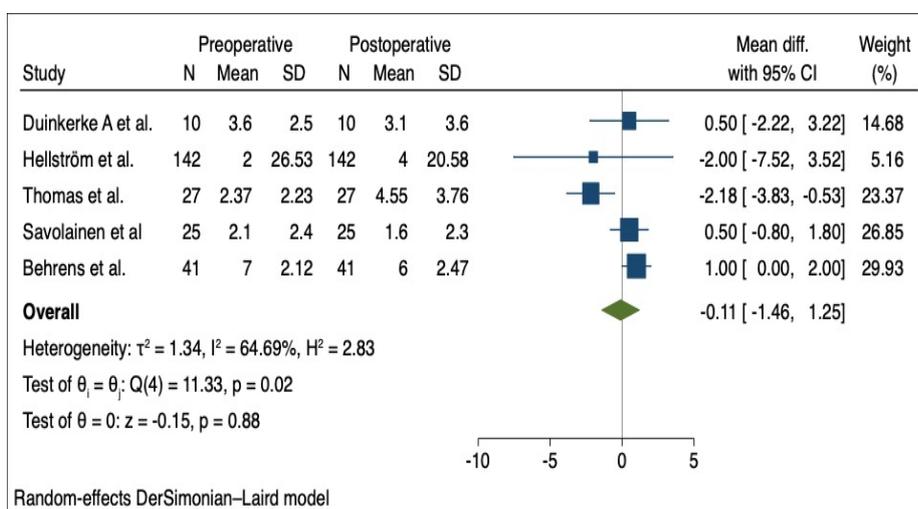


Figura 18: Forest Plot do teste RAVLT retenção

7.4.5.2 RAVLT (total)

Quando analisados os sete estudos incluídos na metanálise da capacidade de aprendizagem auditivo-verbal, o resultado foi nulo.

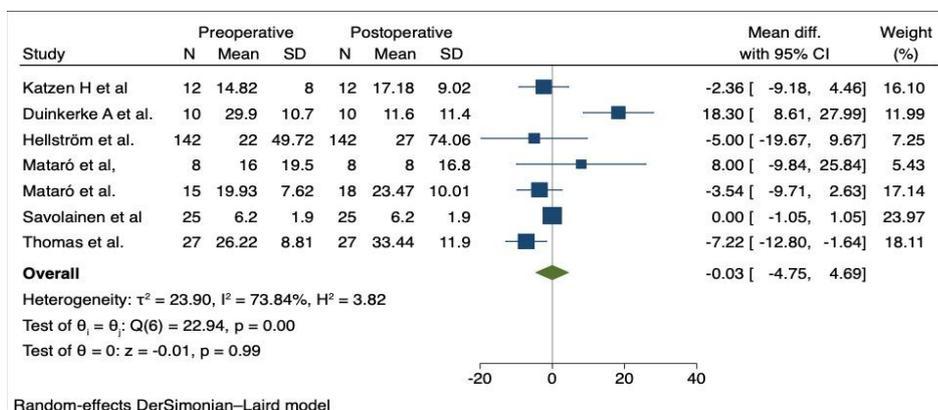


Figura 19: *Forest Plot* do teste RAVLT total

Demonstra que este teste não revela a realidade do pós- cirúrgico na HPN.

7.4.5.2 Memória Verbal – RAVLT (tardio)

Um total de oito estudos, dos trinta incluídos, mostraram que a memória auditiva tardia, melhorou ($p < 0,001$).

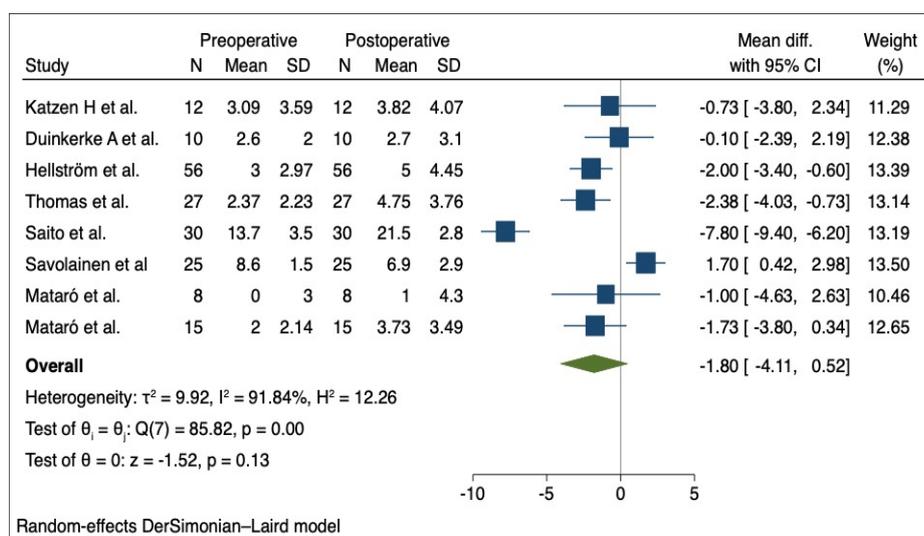


Figura 20: *Forest Plot* do teste RAVLT tardio

Este resultado precisa ser analisado com cuidado, por haver uma heterogeneidade de $I^2=91,84\%$, ou seja, muito alta.

7.4.6 Memória e Visuoconstrução - Figuras Complexas de Rey memória

A percepção é a capacidade de associar informações sensoriais à memória e à cognição, buscando formar conceitos visuais a partir da habilidade olho-mão.

7.4.6.1 Visuoconstrução – Figuras Complexas de Rey Cópia

Cinco dos trinta estudos, evidenciaram que não fez diferença quando analisados.

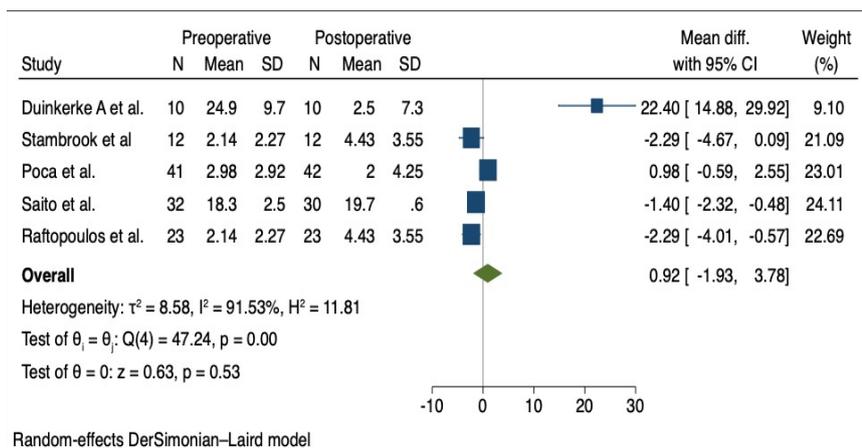


Figura 21: *Forest Plot* do teste Figuras complexas de Rey - cópia

7.4.6.2 Memória Visual – Figuras Complexas de Rey (Memória)

Apenas dois estudos, dos trinta incluídos na revisão sistemática, utilizaram o teste figuras complexas de Rey (memória). A metanálise revelou efeito nulo.

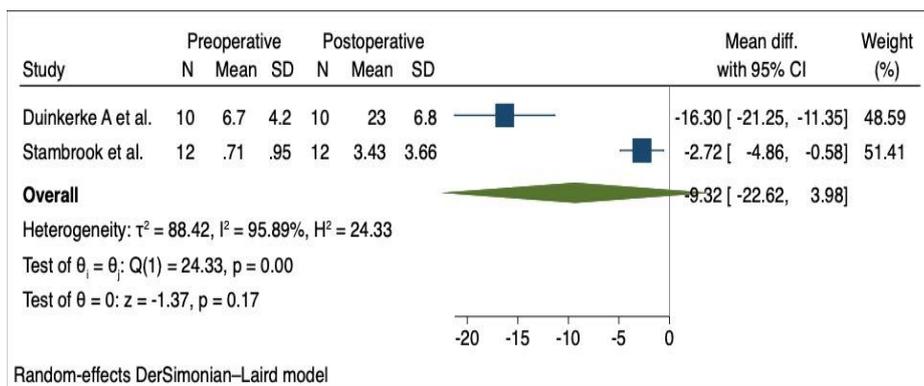


Figura 22: *Forest Plot* do teste Figuras complexas de Rey memória.

8 DISCUSSÃO

No presente estudo identificamos que parece haver melhora em vários domínios da função cognitiva nos pacientes submetidos a derivação líquórica definitiva em doentes com HPNi. Porém, a maioria dos estudos apresentam baixa qualidade metodológica e elevada heterogeneidade determinando ainda incertezas em quais domínios a possível melhora seria mais perceptível.

Em relação a uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2016, que havia detectado melhora cognitiva nos testes MEEM, Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) total, o RAVLT evocação tardia, fluência verbal fonêmica e o Trail Making Test A (TMT-A), não houve alteração significativa com a inclusão de 7 novos estudos (Peterson et al, 2016). Peterson et al, já haviam demonstrado a elevada heterogeneidade entre os estudos mas foram muito categóricos ao afirmar melhora cognitiva. Assim como, eles não fizeram avaliação da qualidade metodológica dos estudos. Quando avaliamos a metanálise do MEEM, presente na maioria dos estudos, identificamos que quanto maior o rigor metodológico, menor seria o efeito de melhora da cirurgia. Portanto, a revisão sistemática atual constatou que a qualidade metodológica é fraca para responder a pergunta de pesquisa: a cirurgia de derivação determina melhora cognitiva em pacientes com HPN?

Diferentes motivos podem explicar a baixa qualidade metodológica dos estudos, como dados não revelados sobre o motivo de exclusão de pacientes, falta de seguimento na avaliação dos pacientes, viés do efeito de aprendizagem dos testes, seleção de pacientes não aleatória, e não cegamento do avaliadores, ausência de informação sobre equipe, paciente e desfecho. Perda motora por diminuição de massa muscular na terceira idade e que impacta na destreza da resposta aos testes (Katzen, 2011).

Os resultados desta metanálise, aparentam melhora cognitiva na fluência semântica, busca visual (atenção), velocidade motora, memória verbal tardia, memória de trabalho verbal. Entretanto, estes resultados, devem ser vistos com cautela, uma vez que a metanálise revelou alta heterogeneidade nos estudos.

Predominantemente, no teste de rastreio Mini Mental que avalia memória recente, orientação temporal, orientação espacial, atenção, raciocínio matemático e

linguagem, a melhora ocorre em estudos isolados. No estudo de Peterson et al, 2016, os resultados no MEEM foram associados ao uso de metilfenidato que inibe a recaptação de dopamina no cérebro bloqueando os transportadores de dopamina e concluiu-se que o aumento do nível de dopamina no cérebro após a administração de metilfenidato pode diminuir apatia e conseqüentemente a melhora neste teste, diminuindo o nível de significância do estudo.

O resultado da análise de sensibilidade por subgrupos, demonstrou que a variável tempo de avaliação não interferiu no tamanho de efeito dos estudos. Isso significa dizer que a melhora geral cognitiva utilizando o teste de rastreio Mini Mental independe do tempo que foi realizada a avaliação pós cirúrgica (masculino e feminino). Mais estudos são necessários para confrontar ou confirmar esses achados.

A análise de sensibilidade por identificação de outliers e diagnóstico de influência, possibilitou a identificação do estudo de Virhammar *et al*, 2014 como potencialmente relevante, uma vez que contribuiu fortemente. Já ao remover os estudos que fizeram a avaliação após 3 meses, na análise, a heterogeneidade não diminuiu. Estes dados novos, revelam que a data da avaliação pós operatória, não impacta na melhora cognitiva e indica a necessidade de maiores estudos, com separação cronológica da avaliação cognitiva com a data que de fato foi realizada.

8.1 Fluência Semântica

Nos oito estudos que utilizaram instrumentos para avaliar este domínio, constatou-se que parece haver melhora na fluência semântica com a retirada do líquido cefalorraquidiano. Esta melhora foi classicamente apresentada pelo neurocirurgião Salomón Hakim, no Hospital San Juan de Dios, em Bogotá, Colômbia, em 1957, que identificou pela primeira vez a Hidrocefalia de Pressão Normal, em um paciente de 16 anos de idade, vítima de um traumatismo crânio encefálico (TCE), resultante de um acidente automobilístico. O paciente que não comunicava verbalmente, voltou a falar normalmente após a cirurgia de derivação líquórica. Este relato foi em um paciente portador de HPN secundária ao TCE, que

não foi motivo de estudo nessa revisão sistemática. Neste domínio, o maior tamanho da amostra foi 40 participantes, Poca et al 2004 (Média da diferença - IC 95%: - 0,48; -2,30, 1.34), um estudo potencialmente relevante, uma vez que, aponta importante melhora e contribuiu com significativo peso 17,21%. Apesar da Alta heterogeneidade.

8.2 Atenção e Velocidade Motora

O resultado da análise sensível dos estudos que utilizaram o teste Trilhas (TMT- A) que avalia a busca visual e a velocidade motora, incluiu 49% dos trinta estudos analisados e indicou que o fator amostra foi importante critério para a heterogeneidade. O estudo de maior relevância estatística e menor dispersão metanalítica, foi Saito *et al*, 2011 (diferença entre as médias 110.50 IC95% 70,40-150,60). Apesar da heterogeneidade entre os estudos, é possível identificar melhora na atenção e na velocidade motora.

8.3 Memória Verbal Tardia

Os estudos analisados, apontam melhora na memória verbal tardia. Apesar de Saito *et al*, 2011 demonstrar que a cirurgia de derivação para HPN, não tem efeito na memória tardia e recomendar fortemente a limitação do estudo, devido à falta de confirmação patológica de doença de Alzheimer, afetando o desempenho neuropsicológico basal e as melhorias pós-operatórias. A significância estatística fica comprometida pela alta heterogeneidade entre os estudos.

8.4 Funções Executivas

As funções executivas envolve controle inibitório, memória de trabalho e flexibilidade cognitiva, que são funções cognitivas superiores, portanto, mais complexas, com tarefas e estímulos visuais que recrutam planejamento e tomada de decisão.

Nos estudos que utilizaram testes que recrutam apenas da visão, testes cinco dígitos (FDT), e dos teste Trilhas (TMT B) o resultado da presente metanálise demonstrou que não há melhora ($p > 0,27$).

Quando os testes que recrutam da linguagem receptiva e expressiva, como o teste dígitos da bateria WAIS (escala Wechsler de inteligência de adultos e o teste FAB, bateria frontal de funções executivas), houve melhora. Exceto no teste aritmética da bateria wais, na qual, falta de conhecimento em raciocínio matemático, pode ter sido fator preditor.

8.5 Domínios da Cognição que não houve melhora

Dentre os domínios cognitivos avaliados nos 30 estudos analisados, não houve melhora em: memória verbal e memória visual recente.

A memória verbal, naturalmente, se utiliza do repertório semântico cristalizado ao longo da vida para realizar associações e reter novas informações. Já o teste de memória visual, parte de uma cópia de figura que recruta função olho-mão, ou seja, habilidade psicomotora. Por fim, as pesquisas devem incluir avaliações motoras e psicomotoras, conforme apontado por Katzen (2011).

8.6 PONTOS FORTES DA PESQUISA

Existem pontos fortes nesta metanálise. É a metanálise que atualiza a pergunta que ainda permanece em discussão, aponta a qualidade metodológica dos estudos e mostra a notória influência da heterogeneidade entre eles. Assim, nossos resultados geram conhecimento novo e propõe uma visão diferenciada sobre a melhoria cognitiva pós cirúrgica na HPN, abrindo questões para mais estudos primários. O estudo seguiu o guideline PRISMA, com a questão da pesquisa clara, e protocolo criterioso, devidamente registrado e publicado a priori. Três pesquisadores estiveram envolvidos na seleção dos estudos, todos da área da saúde. Na vigência de alta heterogeneidade dos estudos incluídos, foram realizadas análises de sensibilidade e análises por domínio cognitivo, que possibilitaram uma discussão ampla e crítica sobre os resultados.

8.7 LIMITAÇÕES DA METANÁLISE

Esta revisão incluiu alguns estudos com pequenos tamanhos de amostra e utilizando uma grande variabilidade de testes, potencialmente influenciando os resultados. Dos trinta estudos incluídos, apenas um ocorreu em países em desenvolvimento (Argentina), por isso, não é possível generalizar a potencial melhora das cirurgias de derivação no domínio cognitivo para todas as populações. Ademais, não foi possível obter dados referentes ao tempo de evolução da doença e escolaridade, que eram muito variáveis em uma mesma população de estudo. Estas diferenças, podem ter afetado a não visualização clara de melhora cognitiva para grupos específicos de pacientes. Além disso, o efeito da melhora ou não melhora cognitiva, pode ser confundido com a associação de doenças que também causam perdas. Ademais, tivemos que ajustar todas as estimativas de efeito para média e desvio padrão, o que pode gerar estimativas inexatas. Porém, utilizamos metodologia considerada adequada para a realização desta transformação. Dessa forma, considerando todas estas limitações do trabalho, a confiança na estimativa de efeito deste estudo deve ser considerada com cautela.

8.8 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ESTUDO

Apesar da confiança na estimativa de efeito deste estudo ser considerada limitada, as descobertas desta revisão podem ajudar consultas particulares, ministérios da saúde, hospitais e outras partes interessadas para planejar, implementar ou gerenciar programas que visem responder às expectativas de familiares quanto a melhora cognitiva dos pacientes após a cirurgia. Ficou claro que é imprescindível monitorar a melhora qualitativa da cognição ao longo do tempo, hospitalizadas ou não, e implementar protocolo padrão de avaliação para aferir a evolução cognitiva. O período de recuperação cognitiva, pode ser maior quando comparado aos demais sintomas da tríade da HPN. O neuropsicólogo é o profissional capacitado para mensurar a cognição, uma vez que fatores ambientais, sócio-culturais e orgânicos, precisam ser controlados para garantir a confiança nos resultados aferidos. Essas medidas apresentam custo elevado, mas podem ajudar mensurar de forma segura as novas pesquisas.

8.9 RECOMENDAÇÕES PARA NOVAS PESQUISAS

São necessários estudos com maior rigor metodológico. Para isso, sugerimos a elaboração de protocolos comuns entre os centros, de diferentes regiões do globo, para a avaliação da função cognitiva após a cirurgia de DVP. Ensaio clínico randomizado que em teoria poderiam ser realizados, são limitados devido os preceitos éticos relacionados ao benefício indiscutível na marcha após a cirurgia. Portanto, entendemos que, apenas estudos prospectivos multicêntricos poderão responder a pergunta da pesquisa do presente trabalho de forma assertiva.

9 CONCLUSÃO

A cirurgia de derivação liquórica permanente parece exercer influência satisfatória sobre a cognição, principalmente na performance cognitiva global, função executiva que recruta a visão, velocidade motora, memória verbal tardia e a fluência verbal. Porém, os estudos em sua maioria apresentam baixa qualidade metodológica e a metanálise apresentou elevada heterogeneidade, o que gera incerteza na afirmação absoluta de que a cirurgia determina melhora da cognição. Pesquisas futuras são fundamentais para aumentar a compreensão e a estimativa do efeito cognitivo na vida do paciente, submetido a cirurgia de derivação, portador de Hidrocefalia de Pressão Normal.

REFERÊNCIAS

- Andersson, Johanna, e outros. Prevalência de hidrocefalia de pressão normal idiopática: um estudo prospectivo de base populacional. **Plos one**, v. 14, n.5, 2015.
- Baddeley, Alan. Memória de trabalho: teorias, modelos e controvérsias. **Revisão anual de psicologia**, v. 63,p.1-29, 2012.
- Bertolucci, P. H.f. et al. O Mini Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatria**, v. 52, n. 1, p.01-07, 1994.
- Bigler, E. D. The neuropsychology of hydrocephalus. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 3, n. 1, p.81-100, 1988.
- Bosma, I., Stam, C.J., Douw, L., Bartolomei, F., Heimans, J., Dijk, B.W.V., Postma, T.J., Klein, M., & Reijneveld, J.C.The influence of low-grade glioma on resting state oscillatory brain activity: a magnetoencephalography study. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 88, p.77-85, 2008.
- Brean, A,; EIDE, P.K. Prevalence of probable idiopathic normal pressure hydrocephalus in a Norwegian population. **Acta Neurol Scand**, v. 118, n. 1, p. 48-53, 2008.
- Brucki, Sonia M. Dozzi, et al. Dados normativos: categoria fluência verbal. **Arq. Neuro-Psiquiatria**, v. 55, n.1, p. 56-61, 1997.
- Brucki, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do Mini Exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatria**, v. 61, n. 3, p.777-781, 2003.
- Bugalho, P. M. F. Avaliação clínica na disfunção fronto-estriatal: movimento e cognição. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, **Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa** , 2014.
- Burlá, C., Camarano, A., KANSO, S.,Fernandes., D., Nunes, R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. **Artigo, Faculdade de Medicina da Universidade de Porto**, 2013.

Caramelli, P. et al. Teste de fluência verbal no diagnóstico da doença de Alzheimer leve: notas de corte em função da esc. **Arquivos Neuropsiquiatria**, v. 61, n. 2, p.32-32, 2003.

Caruso, Paola, Riccardo Signori e Rita Moretti. Doença de pequenos vasos para demência subcortical: um modelo dinâmico, que faz interface com o envelhecimento, desregulação colinérgica e a unidade neurovascular. **Saúde vascular e gerenciamento de riscos**, v. 15, p.259, 2015.

Chankaew E , Srirabheebhar P., Manochiopining S., Bejamim I., Disfunção Bulbar na Hidrocefalia de Pressão Normal: Um estudo Prospectivo. **FCOUS**, 2016.

Cornoldi, Cesare, Maria-Chiara Fastame e Tomaso Vecchi. Imagens mentais. **Tocar para saber: psicologia cognitiva da percepção manual háptica**, v.53,p.173,2013.

Devito EE, Pickard JD, Salmond CH et al. The neuropsychology of normal pressure hydrocephalus (NPH). **Br J Neurosurg**, p.217–224, 2005.

Demol, J. Neuropsychological study of mental troubles in normal pressure hydrocephaly and their short term evo. **Acta Psychiatrica Belgica**, v. 77, p.228-253, 1977.

Dubois, B1, e outros. A FAB: uma bateria de avaliação frontal à beira do leito. **Neurology**, p.1621-1626, 2000.

Duinkerke A, Williams MA, Rigamonti D, Hillis. Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus after shunt. **Cogn Behav Neurol**, v. 17, p.179-184, 2004.

Donnet, A. et al. Differential patterns of cognitive impairment in patients with aqueductal stenosis and normal pressure hydrocephalus. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 146, n. 12, p.1301-1308, 2004.

Eide, P. K.; BREAN, A.. Intracranial pulse pressure amplitude levels determined during preoperative assessment of subjects with possible idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Acta Neurochir (Wien)**, v. 148, n. 11, p.1151-1156, 2006.

Fernandes, R., Turi, B., Codogno, J., Amaral, S., Monteiro, H. Frequência de ocorrências de doenças crônico-degenerativas em adultos com mais de 50 anos. Artigo. **Universidade Estadual Paulista**, 2010.

Friedland, 1989; KAYE et al. May, C., et al. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. **Neurology** . v. 1, p. 500, 1990.

Folstein, Marshal F., Susan E. Folstein e Paul R. McHugh. Mini-estado mental": um método prático para classificar o estado cognitivo dos pacientes para o clínico. **Jornal de pesquisa psiquiátrica**, v. 12, n.3, p.189-198, 1975.

Gazzaniga, M. S.; IVRY, R. B.; MANGUN, G. R. Cognitive neuroscience: the biology of the mind. **New York: Norton**, p.10,2002

Giovagnoli, A.R., Casazza, M., Ciceri, E., Avanzini, G., & Broggi, G. Preserved memory in temporal lobe epilepsy patients after surgery for low-grade tumour. A pilot study. **Neurological Sciences**, p. 251-258, 2012.

Gleichgerricht E, Cervio A, Salvat J et al. Executive function improvement in normal pressure hydrocephalus following shunt surgery. **Behav Neurol**, p.181-185, 2009.

Gold D. , Wisialowski C., Piryatinsky I, Malloy P., et al. Resultados longitudinais pós-shunt na hidrocefalia idiopática de pressão normal com e sem doença de Alzheimer comórbida. **Jornal da Sociedade Neuropsicológica Internacional**, p. 751-762, 2003.

Gusmão S, Leal S., Filho G., Arantes A. Aplicações Clínicas na Hidrodinâmica na derivação ventrículo-peritoneal. **Arq. Brasneuroci**, 2000.

Hamdan, Amer Cavalheiro, Ana Paula Almeida de Pereira, and Tatiana Izabele Jaworski de Sá Riechi. Avaliação e reabilitação neuropsicológica: desenvolvimento histórico e perspectivas atuais. **Interação em Psicologia**, 2011.

Hakim S. Some observations on CSF pressure: hydrocephalic syndrome in adults with "normal" CSF pressure [Tese]. Bogotá: **Universidade Javeriana da Faculdade de Medicina**, 1964.

Hebb AO, Cusimano. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. **Neurosurgery**, p.1166-1184, 2001.

Hellstrom, Per, et al. Efeitos neuropsicológicos do tratamento de derivação na hidrocefalia de pressão normal idiopática. **Neurocirurgia**, p. 527-536, 2008.

Hellstrom, P. et al. A new scale for assessment of severity and outcome in iNPH. **Acta Neurol Scand**, v. 126, n. 4, p.229-237, 2012.

Iddon J, Pickard J, Cross J et al. Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p.723-732, 1999.

Instituto Nacional de Saúde Mental. Pesquisadores desenvolvem método para estudar conectividade e funcionalidade do cérebro [Comunicado de imprensa]. **Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA**, Institutos Nacionais de Saúde, 2023. Disponível em <https://www.nimh.nih.gov/news/science-news/2022/researchers-develop-method-to-study-brain-connectivity-functionality>.

Institute TJB. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 Edition. [Internet]. Adelaide: **Joanna Briggs Institute**, 2014. Disponível em: <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-2014.pdf>.

Ishikawa, M. Clinical Guidelines for Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Neurologia Medico-chirurgica**, v. 44, n. 4, p.222-223, 2004.

Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C. Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. **Neurology**, v. 2, p. 1449, 2014.

Katzen H, Ravdin LD, Assuras S et al. Postshunt cognitive and functional improvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Neurosurgery**, p. 416-419, 2011.

Kambara A., Yoshinaga K., Ryokichi Y., et al. Prognóstico a longo prazo da função cognitiva em pacientes com hidrocefalia idiopática de pressão normal após cirurgia de derivação, **National Library of Medicine**, 2021.

Kaye, Jeffrey A., e outros. Plasticidade no cérebro envelhecido: reversibilidade de déficits anatômicos, metabólicos e cognitivos na hidrocefalia de pressão normal após cirurgia de derivação. **Archives of neurology**, p. 1336-1341, 1990.

Kiefer, Michael e Andreas Unterberg. O diagnóstico diferencial e tratamento da hidrocefalia de pressão normal. **Deutsches Ärzteblatt International**. v.1, n.2, p.15, 2012.

Koivisto, Anne M. et al. Poor Cognitive Outcome in Shunt-Responsive Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Neurosurgery**, v. 72, n. 1, p.1-8, 2013.

Lezak &, DB Howieson. Separando a memória de outros problemas cognitivos. **Ciência e Cognição**, v.17, n.2, 1995.

Logie, Robert H., e outros. Os geradores de imagens baixas e altas ativam redes diferentemente na rotação mental. **Neuropsicologia**, p. 3071-3077, 2011.

Lopes, Renan Muralho, et al. Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre fisiopatologia, diagnóstico e tratamento/Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, p.96-110, 2011.

Mäder-joaquim, M.J. O Neuropsicólogo e Seu Paciente: Introdução aos Princípios da Avaliação Neuropsicológica. Org. L.F. Malloy-Diniz e col., Avaliação Neuropsicológica. **Artmed**, 2010.

Martin-Laez R, Caballero-Arzapalo H, Valle-San Roman N, Lopez-Menendez LA, Arango-Lasprilla JC, Vazquez-Barquero A. Incidence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus in Northern Spain. **World Neurosurg**, p. 298–310, 2016.

Mataro´ M, Poca MA, Del Mar ´n M et al. CSF galanin and cognition after shunt surgery in normal pressure hydrocephalus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, p. 1272–1277, 2003.

Matioli, Maria Niures PS, and Paulo Caramelli. Limitações na diferenciação entre demência vascular e doença de Alzheimer com breves testes cognitivos. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, p.185-188, 2010.

Melato L, Bigal ME, Speciali JG. Hidrocefalia de pressão normal: avaliação de cinco anos de experiência e revisão de literatura. **Medicina (Ribeirão Preto) [Internet]**, 2000. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7732>

McGrath S., Zhao X., Steele R., Thombs B.D., Benedetti A., the DEPRESsion Screening Data (DEPRESSD) Collaboration. Estimating the sample mean and standard deviation from commonly reported quantiles in meta-analysis. **Statistical Methods in Medical Research**, p. 2520-2537, 2020.

Mcmaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. **Desenvolvido por Evidence Prime**, Inc., 2020.

Miyoshi, Noriko et al. Association between Cognitive Impairment and Gait Disturbance in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. **Dement Geriatr Cogn Disord.**, v. 20, n. 2-3, p.71-76, 2005.

Moreira, Isabel Portela, e outros. Disfunção da noradrenalina e seus metabólitos na demência de Alzheimer - uma revisão com meta-análise. ***Aging Research Reviews***, 2004.

Mori, E. et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. ***Neurol Med Chir***, v. 52, n. 11, p.775-809, 2012.

National Institute for Health Research. Prospero - **International prospective register of systematic reviews**, 2019. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>.

Nee, D. E.; WAGER, T. D.; JONIDES, J. Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. ***Cogn Affect Behav Neurosci.***, p.1-17, 2007.

Noll, K.R., Sullaway, C., Ziu, M., Weinberg, J.S., & Wefel, J.S. Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection. ***Neuro-Oncology***, v.17, n.4, 580-587, 2015.

Page, Matthew J., e outros. Atualizando orientações para relatórios de revisões sistemáticas: desenvolvimento da declaração PRISMA 2020. ***Jornal de epidemiologia clínica***, 2021.

Pereira, A., & Maia, L. Intervenção Neuropsicológica: Tumor Cerebral. Tese de Mestrado. **Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo**, 2016.

Pereira, Renan Muralho, et al. Normal pressure hydrocephalus: current view on pathophysiology, diagnosis and treatment/Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. ***Revista de Medicina***, 2012.

Peterson A., George S., Jackson, Killikelly, Pickard, Barbara J., Sahakian. The effect of shunt surgery on neuropsychological performance in normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta analysis. ***Journal of Neurology***, 2016.

Pinto, F., Pereira, R., Matezi, L., Lopes, D. Hidrocefalia de pressão normal: visão sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Universidade de Anhembi, Morumbi**, 2012.

Poca MA, Mataro´ M, Matari´n M et al. Good outcome in patients with normal-pressure hydrocephalus and factors indicating poor prognosis. **J Neurosurg**, p.455-463, 2005.

Raftopoulos C, Deleval J, Chaskis C et al. Cognitive recovery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Neurosurgery**, p. 397- 405, 1994.

Razai G., Wimmer M, Robertson I. Incidência, critérios diagnósticos e resultados após derivação ventriculoperitoneal de hidrocefalia idiopática de pressão normal em uma população de clínica de memória: um estudo observacional prospectivo transversal e estudo de coorte. **BMJ Journals**, 2019.

Renan Muralho Pereira¹ , Laura Mazeti¹ , Deborah Cristina Pereira Lopes¹, Fernando Campos Gomes Pinto. Hidrocefalia de pressão normal: visão atual sobre a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Rev Med**, 2012.

Robins, James M., Miguel A. Hernán e Larry Wasserman. Na estimativa bayesiana de modelos estruturais marginais. **Biometria**, v. 71, n.2, 2015.

ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, **Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde**, 2017

Rocha S,.Avaliação das funções cognitivas em pacientes com hidrocefalia de pressão normal durante o tap test. Tese de mestrado. **Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde**, 2018.

Saito M, Nishio Y, Kanno S et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, v.1, p. 202–211, 2011.

Satoer, D., Visch-Brink, E., Smits, M., Kloet, A., Looman, C., Dirven, C., & Arnaud Vincent, A. (2014). Long-term evaluation of cognition after glioma surgery in eloquent areas. **Journal of Neuro-Oncology**, p. 153-160, 2014.

Schiavo, Julie H. PROSPERO: um registro internacional de protocolos de revisão sistemática. **Serviços de referência médica trimestral**, p. 171-180, 2019.

Solana E, Sahuquillo J, Junque´ C et al. Cognitive disturbances and neuropsychological changes after surgical treatment in a cohort of 185 patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Arch Clin Neuropsychol**, p. 304-317, 2012.

Stroop, J. Ridley. Estudos de interferência em reações verbais em série. **Journal of Experimental Psychology**, v. 18, n. 6, p. 643, 1935.

Spreen, O.; Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary. 2. ed. New York: **Oxford University**, p.1240, 1998.

Schmidt, H. et al. Cognitive functions after spinal tap in patients with normal pressure hydrocephalus. **J Neurol**, v. 261, n. 12, p.2344-2350, 2014.

Tanaka N, Yamaguchi S, Ishikawa H, Ishii H, Meguro K. Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: The Osaki-Tajiri project. **Neuroepidemiology**, v. 32, p. 175, 2009.

Thomas G, McGirt MJ, Woodworth GF et al. Baseline neuropsychological profile and cognitive response to cerebrospinal fluid shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Dement Geriatr Cogn Disord** , v.20, p. 163–168, 2005.

Tullberg, M., et al. A vigília prejudicada está associada à redução do FSC do cíngulo anterior em pacientes com hidrocefalia de pressão normal. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 110, n. 5, p. 322-330, 2004.

Wada T, Kazui H, Yamamoto D et al. Reversibility of brain morphology after shunt operations and preoperative clinical symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Psychogeriatrics**, v. 13, p. 41- 48, 2013.

Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. **CNS Neurosci Ther**, p. 1230-1240, 2020.

Wikkelso, C. et al. The European iNPH Multicentre Study on the predictive values of resistance to CSF outflow and the CSF Tap Test in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 84, n. 5, p.562- 568, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Tabela 5: Estudos Excluídos e o Motivo da exclusão

N.	Autor, ano	Motivo da Exclusão
01	Oliveira LM et al.,2019	Sem uso de testes cognitivos
02	Williams MA et al.,2016	Relato de Caso
03	Kuruppu DK et al., 2013	Não fez comparação pré e pós operatório
04	Skalický P et al., 2020	Sem uso de testes cognitivos
05	Wenger TL et al., 1993	Não trata de HPNI
06	Nakajima M et al., 2021	Não fez comparação pré e pós operatório
07	Heros R., 2011	Não fez comparação pré e pós operatório
08	Bateman RM.et al, 2016	Artigos reunidos de congressos
09	Bekaert O et al., 2010	Sem uso de testes cognitivos
10	Scarpa M et al., 1993	Não trata de HNPI
11	Marianetti M et al., 2006	Não fez comparação pré e pós operatório
12	Vibha D et al., 2021	Não fez comparação pré e pós operatório

13	Acosta LMY et al., 2021	Sem uso de testes cognitivos
14	Lieb JM et al., 2015	Sem uso de testes cognitivos
15	Arriada-Mendicoa N et al., 2002	Não fez comparação pré e pós operatório
16	Jang H et al., 2021	Não fez comparação pré e pós operatório
17	Allali G et al., 2018	Sem uso de testes cognitivos
18	Thorlacius-Ussing G et al., 2020	Artigos reunidos de congressos
19	Schniepp R et al.,m 2016	Artigos reunidos de congressos
20	Mládek A et al., 2022	Não fez comparação pré e pós operatório
21	Eleftheriou A et al, 2018	Não fez comparação pré e pós operatório
22	Espay AJ et al., 2017	Não trata de HPNI
23	Ghosh S etal, 2014	Sem uso de testes cognitivos
24	Tripathi M et al, 2009.	Sem uso de testes cognitivos
25	Morley JE, 2014	Não trata de HPNI
26	de Mol J etal 1992	Não trata de HPNI
27	Köster H etal, 2021	Sem uso de testes cognitivos
28	Modesto PC et al, 2019	Não fez comparação pré e pós operatório
29	Aboul-Enein et al, 2009	Não trata de HPNI

30	Bådagård H et al, 2020 ³	Sem uso de testes cognitivos
31	Czosnyka ZH et al., 2021	Não fez comparação pré e pós operatório ⁴
32	Bommarito G et al., 2021;	Sem uso de testes cognitivos
33	Nakajima M et al., 2021	Não fez comparação pré e pós operatório
34	DeVito EE et al., 2007	Sem uso de testes cognitivos
35	Damasceno BP et al, 2007	Sem uso de testes cognitivos
36	Todisco M et al., 2020	Trata de Tap Test
37	Balestrino M et al., 2020	Não trata de HPNI
38	Damasceno BP et al., 2009	Não fez comparação pré e pós operatório
39	Todisco M et al 2020	Trata de Tap Test
40	Balestrino M et al., 2012	Não trata de HPNI
41	Jaraj D et al. 2014	Não fez comparação pré e pós operatório
42	Li X et al,2018	Não trata de HPNI
43	Yasar S et al, 2017	Sem uso de testes cognitivos
44	Schut LJ 1988	Não trata de HPNI
45	Behrens A , 2014	Não fez comparação pré e pós operatório

Continuação

46	Johnson J, 1994	Não trata de HPNI
47	Gallassi R et al, 1991	Não fez comparação pré e pós operatório
48	Turner DA et al, 1988 ⁵	Não fez comparação pré e pós operatório
49	Boustani M et al 2003	Não fez comparação pré e pós operatório
50	Oliveira MF et al 2014	Não fez comparação pré e pós operatório
51	Matsuoka T et al, 2022	Não fez comparação pré e pós operatório
52	Gallia GL et aal, 2006	Sem uso de testes cognitivos
53	Kilinc MC et al., 2022	Não fez comparação pré e pós operatório
54	Jaraj D et al, 2017	Não trata de HPNI
55	Torretta et al, 2018.	Sem uso de testes cognitivos
56	Caltagirone C et al, 1982	Não fez comparação pré e pós operatório
57	Mathew R et al, 2017	Não fez comparação pré e pós operatório
58	Kanno S et al., 2012	Não fez comparação pré e pós operatório
50	Kanemoto H et al, 2019	Sem uso de testes cognitivos
60	Yoshino Y et al., 2016	Não fez comparação pré e pós operatório
61	Ahmed A k et al , 2018	Não fez comparação pré e pós operatório

Continuação

62	Mori E et al, 2018	Sem uso de testes cognitivos
63	Eleftheriou A et al 2021	Sem uso de testes cognitivos
64	Yoshino Y et al, 2016	Não fez comparação pré e pós operatório
65	Ahmed AK et al, 2018	Não fez comparação pré e pós operatório ⁶
66	Mori E, 2008	Sem uso de testes cognitivos
67	Eleftheriou A et al 2021	Sem uso de testes cognitivos
68	Farace E et al, 2005	Artigo duplicado
69	El Ahmadieh TY et al, 2019	Sem uso de testes cognitivos
70	Jingami N et al 2019	Sem uso de testes cognitivos
	Patel S et al, 2012	Sem uso de testes cognitivos
71	Fattahi N et al, 2016	Sem uso de testes cognitivos
	Devito EE et al 2005	Não fez comparação pré e pós operatório
72	Donnet A et al, 2004	Sem uso de testes cognitivos
	Macki M, 2020	Não fez comparação pré e pós operatório
73	Yamada S et al, 2017	Sem uso de testes cognitivos
	Kang K et al, 2014	Não fez comparação pré e pós operatório
74	Griffa A et al, 2021	Sem uso de testes cognitivos
	Hurley RA et al,	Sem uso de testes cognitivos

Continuação

	1999	
75	Khoo HM et al 2016	Não fez comparação pré e pós operatório
76	Kilic K et al, 2007	Sem uso de testes cognitivos
77	Nakajima M et al, 2011.	Não fez comparação pré e pós operatório
78	Wolfsegger T et al, 2017 ⁷	Não trata de HPNI
79	Factora R et al, 2008	Não fez comparação pré e pós operatório
80	Caruso R et al, 1997	Sem uso de testes cognitivos
81	Wikkelsö C et al , 1996	Sem uso de testes cognitivos
82	Kamiya K et al, 2016	Não fez comparação pré e pós operatório
83	Goldstein F et al, 2019	Artigo duplicado
84	Ogino A et al, 2006	Não fez comparação pré e pós operatório
85	Mori E et al 2006	Não fez comparação pré e pós operatório
86	Magaldi RM et al, 2008	Não trata de HPNI
87	Allali G et al, 2018	Sem uso de testes cognitivos
88	Savica R et al, 2017	Não fez comparação pré e pós operatório
89	Broggi M et al 2016	Não fez comparação pré e pós operatório
90	Tisell M et al, 2011	Trata de Tap Test
91	Oike R et al, 2021	Sem uso de testes cognitivos
92	Jónsdóttir MK et al,	Não trata de HPNI

Continuação

	2021	
93	Klinge P et al, 2012	Sem uso de testes cognitivos
94	Huang W et al 2021	Não fez comparação pré e pós operatório
95	Goodman M et al 2001	Artigo duplicado
96	Thawepoksomboon J et al 2011	Não trata de HPNI
97	Chang S et al, 2006	Não fez comparação pré e pós operatório
98	Rösler N et al, 1996	Não fez comparação pré e pós operatório
99	Tarnaris A et al 2011	Não trata de HPNI
100	Pfisterer WK et al 2007	Sem uso de testes cognitivos
101	Engel DC et al 2021	Não fez comparação pré e pós operatório
102	Jónsdóttir MK et al 1996	Não trata de HPNI
103	Klinge P et al, 2012	Sem uso de testes cognitivos
104	Huang W et al, 2021	Não fez comparação pré e pós operatório

Fonte: os autores (2023)

APÊNDICE B

Ferramenta de avaliação da qualidade dos estudos da **National Institute of Health**

Q. The National Institutes of Health (NIH) quality assessment tool for before-after (Pre-Post) study with no control group			
Website: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools			
Major Components	Response options		
1. Was the study question or objective clearly stated?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?	Yes	No	Cannot Determine/ Not Applicable/ Not Reported

Quality Rating	Good	Fair	Poor
Additional Comments (If Poor, please state why):			

APÊNDICE I - Metanálises em testes cognitivos comparando a melhoria pré e pós operatório

Tabelas utilizadas para realização das metanálises

Tabela 6: Dados extraídos para metanálise FDT

Author	Scale: FDT - teste dos cinco dígitos							
	Year	Npreop	Scale	Preop	Sdpreop	Nposop	Posop	Sdposop
Katzen H et al.	2011	12	FDT	13,33	3,65	12	16,5	3,07
Gleichgerrcht et al.	2009	10	FDT	5,2	0,9	10	5,6	0,8
Hellström et al.	2008	40	FDT	5	1,48	40	6	1,48
Poca et al.	2004	43	FDT	4,74	2,02	43	5	1
Saito et al.	2011	32	FDT	7,7	1,8	30	9,5	1,6
Raftopoulos et al.	1994	23	FDT	6,5	3,16	23	9,25	4,02

Fonte: os autores (2023)

Tabela 7: Dados extraídos para metanálise TMT-A

Author	Scale: TMT-A (Trilhas A)							
	Year	Npreop	Scale	Preop	Sdpreop	Nposop	Posop	Sdposop
Katzen H et al.	2011	12	TMT-A	95,56	97,68	12	56,33	25,88
Gleichgerrcht et al	2009	10	TMT-A	105,4	73	10	86,4	76
Hiraoka et al.	2015	5	TMT-A	97,64	52,02	5	82,75	41,76
Kazui et a.	2015	49	TMT-A	157,7	178,4	49	131,9	135,9
Mataró et al	2003	8	TMT-A	224	290	8	89	115
Mataró et al.	2007	14	TMT-A	232,6	98,45	18	164,86	101,27
Moriya et al.	2015	32	TMT-A	84	33,36	32	64	27,13
Poca et al.	2004	33	TMT-A	133,4	73,03	35	132,46	64,44
Saito et al.	2011	32	TMT-A	163,8	110,4	30	53,3	19,5
Yamamoto et. al.	2013	16	TMT-A	124	76	16	129	134
Savolainen et al.	2002	22	TMT-A	120,4	108,6	17	130,9	85,4
Stam Brook et al.	1988	14	TMT-A	151,7	68,81	14	135,33	80,03
Behrens et al.	2018	41	TMT-A	75,5	34,54	41	71,8	17,92
Gold et al.	2022	20	TMT-A	59	39	16	53,9	22,5

Fonte: os autores (2023)

Tabela 8: Dados extraídos para metanálise TMT-B

Author	Scale: TMT-B (Trilhas B)							
	Year	Npreop	Scale	Preop	Sdpreop	Nposop	Posop	Sdposop
Katzen H et al.	2011	12	TMT-B	397,4	221,93	12	175,9	170,24
Gleicherrcht et al.	2009	10	TMT-B	184,7	26	10	126,3	76
Mataró et al.	2003	8	TMT-B	331	341	8	334	189
Mataró et al.	2007	10	TMT-B	402,1	54,09	10	346,9	100,68
Poca et al.	2004	16	TMT-B	212,6	59,48	15	262,6	165,44
Thomas et al.	2005	15	TMT-B	210,3	105,33	15	144	68,48
Savolainen et al.	2002	17	TMT-B	162,2	86,7	9	177,7	95
Stambrook et al.	1988	14	TMT-B	402	89,31	14	419,4	30,7
Behrens et al.	2018	41	TMT-B	135,7	69,09	41	151	50
Gold et al.	2022	20	TMT-B	14,4	10,4	16	10,9	8,7

Fonte: os autores (2023)

Tabela 9: Dados extraídos para metanálise MMSE

Author	Scale: Mini Exame do estado mental - MMSE						
	Year	Npreop	Preop	Sdpreop	Nposop	Posop	Sdposop
Katzen H et al	2011	12	25,58	6,79	12	29	1,41
Gleicherrcht et al.	2009	10	24,04	5,5	10	27	2,7
Andrén K et al.	2013	33	22	15,54	33	22	12,6
Foss et al.	2007	27	25	13,97	27	28	8,98
Hellström et al.	2008	46	25,5	3,66	46	28	3
Hiraoka et al.	2015	5	20,6	4,04	5	21	5,39
Iddon et al	1999	11	26	1,9	11	28	1,8
Kazui et al.	2015	49	20,4	6,1	49	21,9	6,3
Solana et al.	2012	31	20,8	6,6	30	24	1,8
Lundin et al.	2013	35	27	13,34	35	27	10,38
Moriya et al.,	2015	32	24	4,47	32	27	5,15
Poca et al.	2004	43	21,33	6,13	43	22,56	6,27
Saito et al.	2011	32	21,6	4,6	30	28,7	1,3
Thomas et al.	2005	15	22,4	3,01	15	27,8	2,7
Vírhámmar et al..	2014	108	24	4,5	108	26	2,97
Yamamoto et. al.	2013	16	21,5	3,2	16	24	3,1
Stambrook et al.	1988	14	15,7	7,51	14	19,8	8,23
Behrens et al.	2018	41	28	0	41	28	2,34
Raftopoulos et al.	1994	23	15,2	7,51	23	19,8	8,23
Mataró et al.	2007	15	23,07	4,65	15	25,47	3,62
Savolainen et al	2002	25	23,7	3,9	25	21,9	5,9
Kambara et al.	2021	48	22	5,5	48	23	5
Kazai	2019	16	22,3	5,9	16	27	3,2
Gold et al.	2022	20	26,1	1,7	16	26,4	3,1

Fonte: os autores (2023)

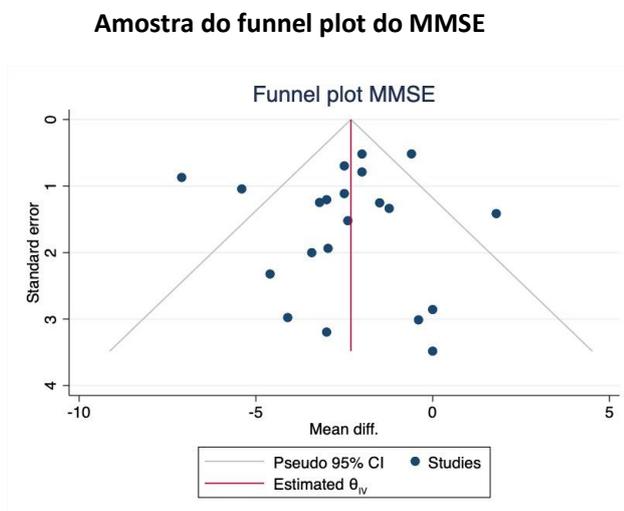


Figura 23. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de rastreio Mini Mental (MMSE).

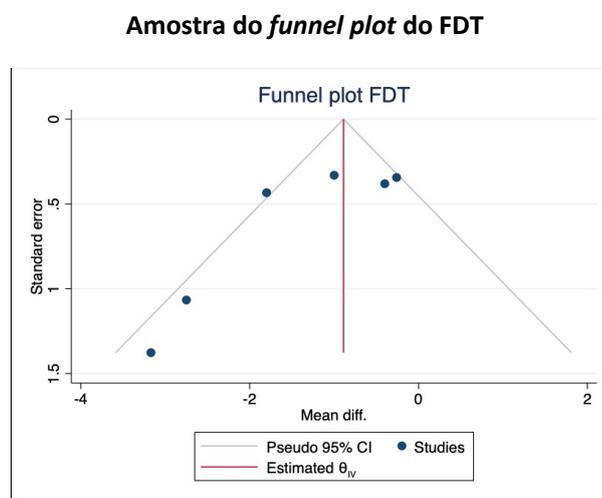


Figura 24. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva – Teste dos cinco dígitos (FDT).

Amostra do *Funnel plot* do TMT-A

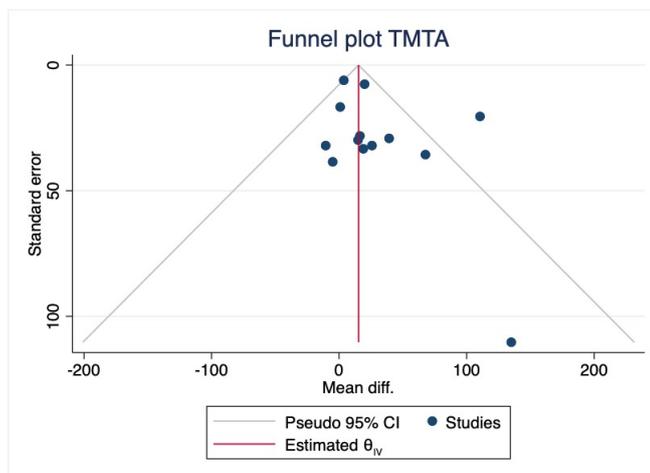


Figura 25. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de rastreio Trilhas (TMT-A).

Amostra do funnel plot do TMT-B

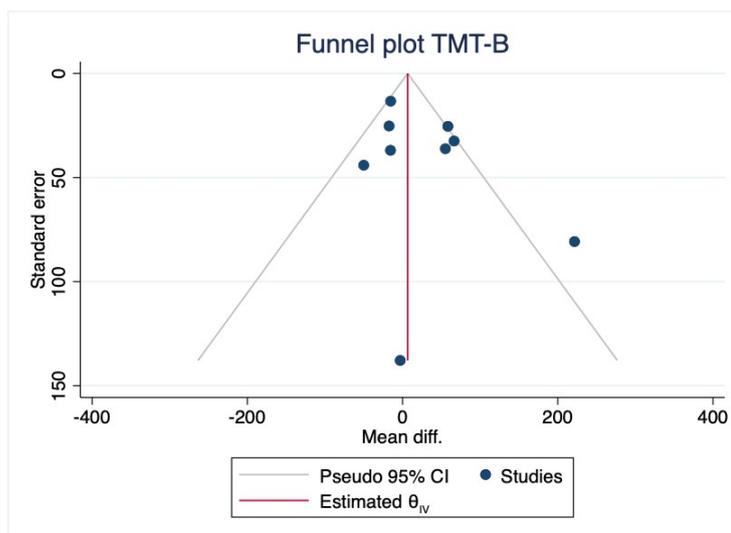


Figura 26. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de rastreio trilhas (TMT-B).

Amostra do *funnel plot* Fluência semântica

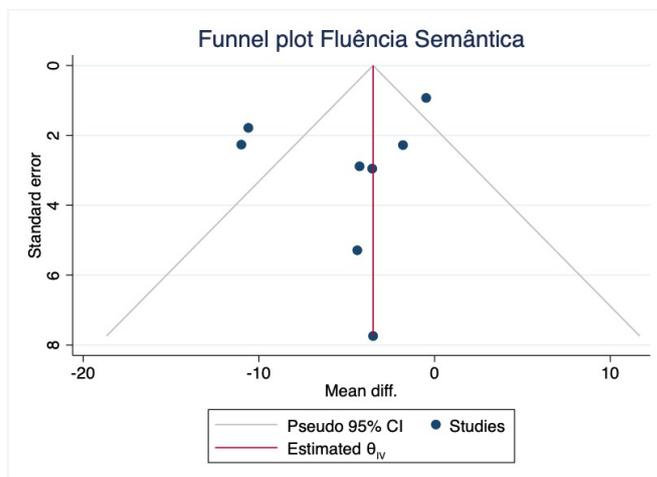


Figura 27. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de rastreo Fluência Semântica.

Amostra do *funnel plot* test RAVLT

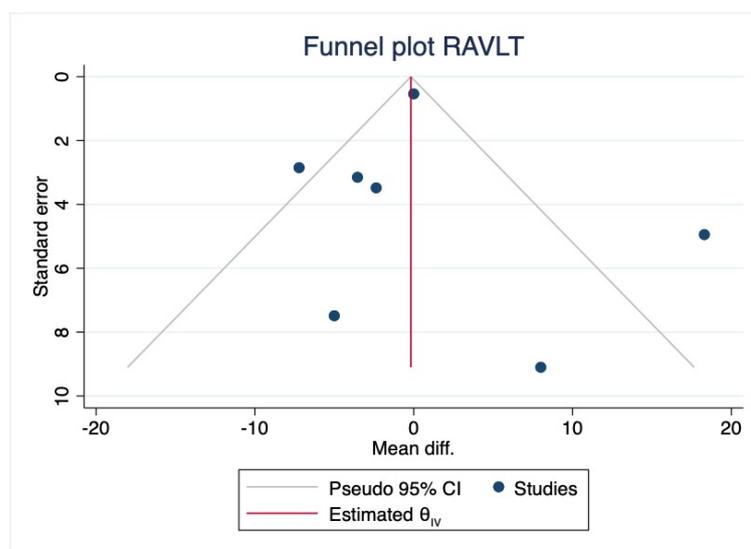


Figura 28. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste RAVLT.

Amostra do *funnel plot* do Teste RAVLT Retenção

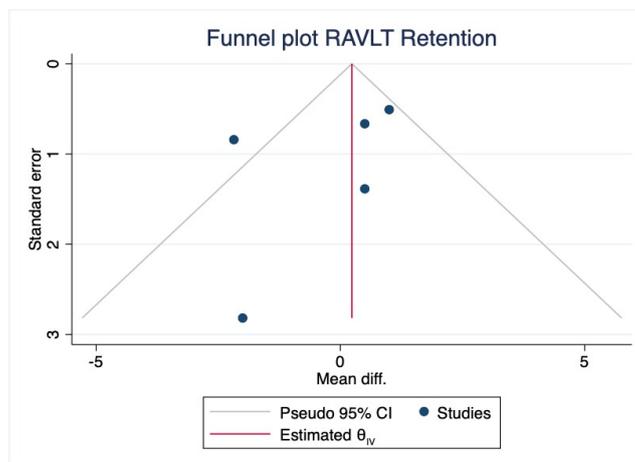


Figura 29. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de RAVLT retenção

Amostra do *funnel plot* RAVLT Tardio

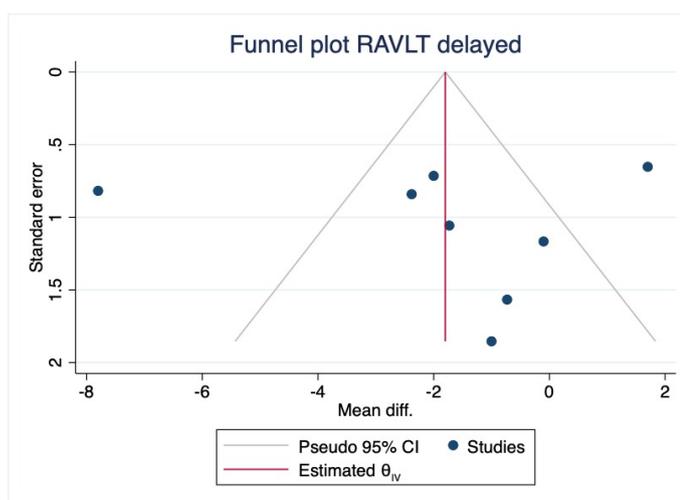


Figura 30. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste RAVLT tardio.

Amostra do *funnel plot* Boston

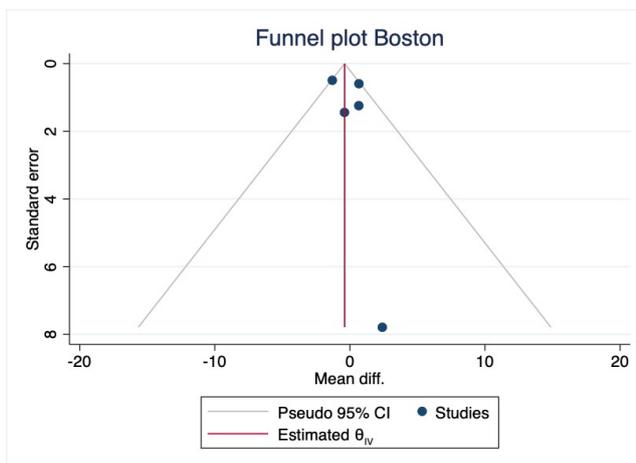


Figura 31. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de Boston

Amostra do *funnel plot* FAB

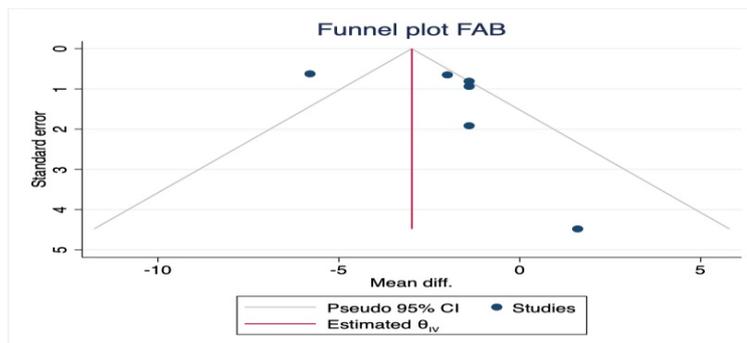


Figura 32. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste de FAB

Amostra do funnel Figuras Complexas de Rey Cópia

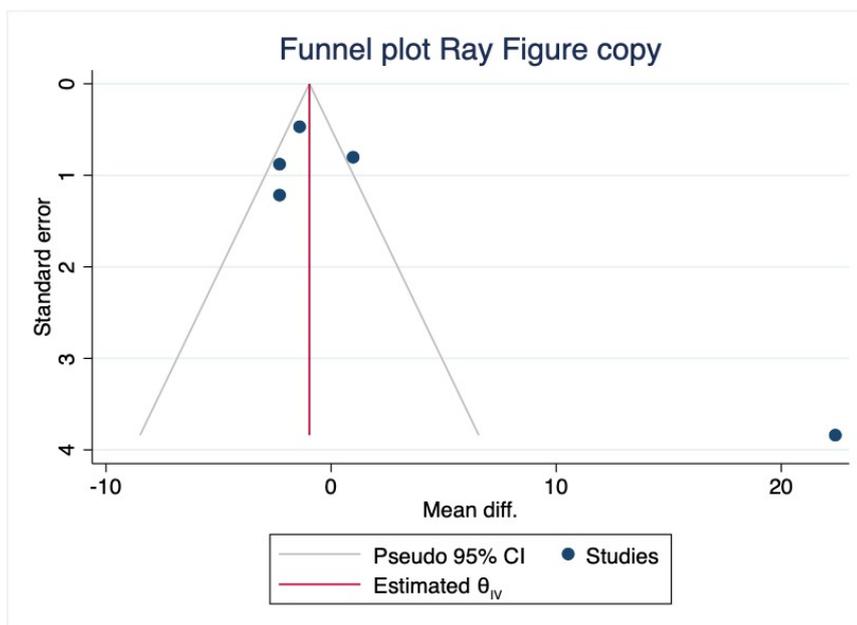


Figura 33. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste Figuras Complexas de Rey Cópia.

Amostra do funnel Figuras Complexas de Rey Memória

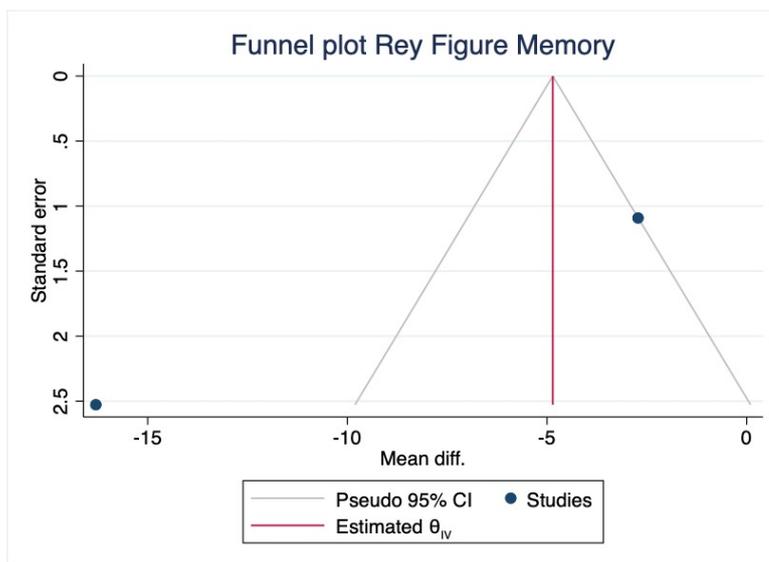


Figura 34. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste Figuras Complexas de Rey Memória

Amostra do *funnel plot* Stroop

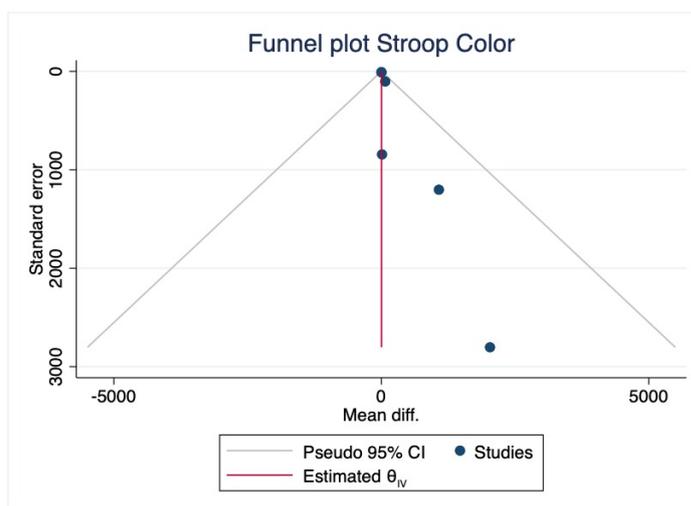


Figura 35. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste Stroop.

Amostra do *funnel plot* Dígitos Span (WAIS)

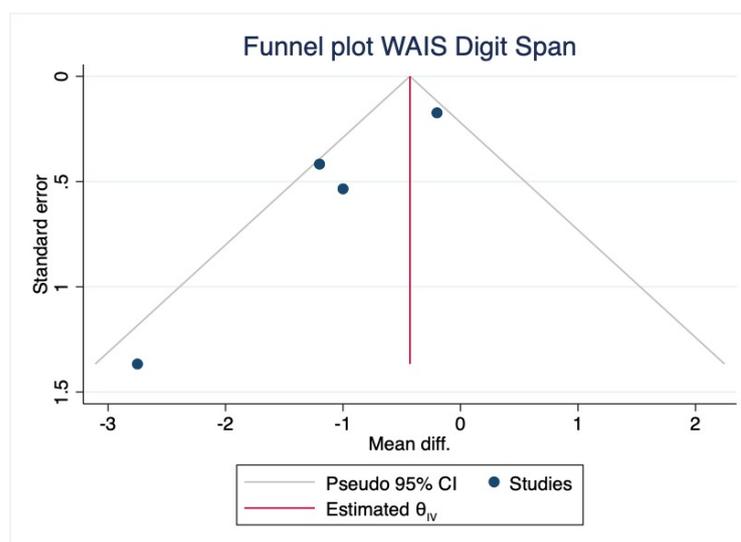


Figura 36. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste Dígitos span (WAIS)

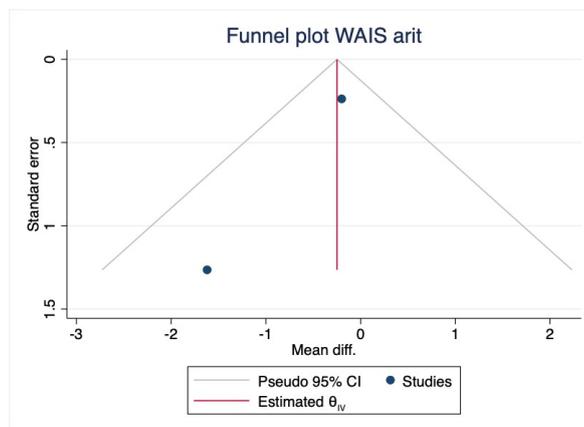
Amostra do *funnel plot* Aritmética (WAIS)

Figura 37. *Funnel plot* dos efeitos da melhoria cognitiva no teste aritmética (WAIS).

Apêndice II – Grade – Nível de evidência

Autor(es): CLEICE COELHO

Pergunta: Cirurgia de Derivação comparado a melhora COGNITIVA para HPN

Contexto: AVALIAÇÃO COGNITIVA RAVLT

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de Derivação	melhora COGNITIVA		
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^{a,b}	9/12 (75.0%)	9/12 (75.0%) -18.0%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
3	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^c	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%) -18.0%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
10	estudo observacional	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^d	47/159 (29.6%)	47/159 (29.6%) 7.0%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
16	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^{a,c}	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%) 0.0% 11.0%	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
17	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	18/18 (100.0%)	18/18 (100.0%)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Autor(es): Cleice Coelho

Pergunta: Cirurgia de Derivação comparado a Melhora Cognitiva para HPN

Contexto: Cirurgia de derivação (fluência verbal)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cirurgia de Derivação	Melhora Cognitiva		
1	estudo observacional	grave ^{a,b,c,d,e}	não grave	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito forte associação	9/12 (75.0%)	9/12 (75.0%) 4.0%	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
2	estudo observacional	grave ^c	grave ^c	não grave	extremely serious	viés de publicação altamente suspeito ^c	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%) 1.8%	⊕○○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
16	estudo observacional	muito grave ^{a,c}	grave ^b	grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^a	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%) 3.5%	⊕○○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
17	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	18/18 (100.0%)	18/18 (100.0%) 4.3%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
19	estudo observacional	muito grave ^c	grave ^b	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^{b,c}	22/22 (100.0%)	22/22 (100.0%) 3.5%	⊕○○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE

Autor(es): cleice Tertuliano

Pergunta: CIRURGIA DE DERIVAÇÃO DETERMINA comparado a MELHORA COGNITIVA para HPN (TMT-A)

Contexto: avaliação cognitiva

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CIRURGIA DE DERIVAÇÃO DETERMINA	MELHORA COGNITIVA		
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave ^{b,c}	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^{a,d,e}	9/12 (75.0%)	9/12 (75.0%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
								0.0%		
								10.0%		
2	estudo observacional	grave ^c	grave ^c	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte ^c	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
								19.0%		
11	estudo observacional	grave ^d	não grave	grave ^d	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^d	23/42 (54.8%)	23/42 (54.8%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
								15.0%		
13	estudo observacional	grave ^b	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte ^b	49/93 (52.7%)	49/93 (52.7%)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
								26.0%		
14	estudo observacional	muito grave ^d	muito grave ^d	grave ^c	grave ^c	viés de publicação altamente	16/35 (45.7%)	16/35 (45.7%)	⊕○○○	NÃO IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CIRURGIA DE DERIVAÇÃO DETERMINA	MELHORA COGNITIVA		
						suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^c		44.0%	Muito baixa	
16	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^b	grave ^c	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^a	8/8 (100.0%)	8/8 (100.0%) 135.0%	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
17	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^a	18/18 (100.0%)	18/18 (100.0%) 68.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
18	estudo observacional	grave ^c	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação ^c	32/32 (100.0%)	32/32 (100.0%) 20.0%	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
20	estudo observacional	muito grave ^b	grave ^c	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^{b,c}	43/64 (67.2%)	43/64 (67.2%) 1.0%	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CIRURGIA DE DERIVAÇÃO DETERMINA	MELHORA COGNITIVA		
21	estudo observacional	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito associação muito forte ^d	26/32 (81.3%)	26/32 (81.3%) 39.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
24	estudo observacional	muito grave ^a	grave ^c	grave ^b	grave ^a	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado ^a	16/16 (100.0%)	16/16 (100.0%) -5.0%	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
25	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	forte associação	25/51 (49.0%)	25/51 (49.0%) 21.0%	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
26	estudo observacional	grave	muito grave ^a	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	14/14 (100.0%)	14/14 (100.0%) -3.0%	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
27	estudo observacional	grave	grave	grave	grave	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziram o efeito demonstrado	44/44 (100.0%)	44/44 (100.0%)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE

Pergunta: [intervenção] comparado a [comparação] para [problema de saúde e/ou população] (FDT)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]		
1	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c,d}	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^e	12	12	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
2	estudo observacional	grave ^c	grave ^c	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^e	10/10 (100.0%)	10/10 (100.0%)	⊕⊕○○ Baixa	NÃO IMPORTANTE
								0.4%		
10	estudo observacional	grave ^d	não grave	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^d	47/159 (29.6%)	47/159 (29.6%)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
								1.0%		
14	estudo observacional	muito grave ^d	muito grave ^d	grave ^c	grave ^c	viés de publicação altamente suspeito forte associação todos os potenciais fatores de confusão reduziriam o efeito demonstrado ^d	16/35 (45.7%)	16/35 (45.7%)	⊕○○○ Muito baixa	NÃO IMPORTANTE
								0.0%		