



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

REGINA DE ANDRADE FREITAS COSTA

**ACHADOS DE NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)
NAS SÍNDROMES DEMENCIAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador

2020

REGINA DE ANDRADE FREITAS COSTA

**ACHADOS DA NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)
NAS SÍNDROMES DEMENCIAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito para aprovação no curso de Medicina e iniciação do desenvolvimento da pesquisa e do Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientadora: Prof.^a Simone Lessa Metzger

Salvador

2020

REGINA DE ANDRADE FREITAS COSTA

**ACHADOS DA NEUROIMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)
NAS SÍNDROMES DEMENCIAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso de autoria de Regina de Andrade Freitas Costa, Achados da neuroimagem por Ressonância Magnética (RM) nas síndromes demenciais: Revisão Sistemática, apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4ºano do curso de Medicina.

Salvador, ____ de _____ de 2021

Banca Examinadora

Nome do Examinador –
Instituição

Nome do Examinador –
Instituição

Nome do Examinador –
Instituição

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiro a Deus pela oportunidade de estar cumprindo mais uma etapa na vida, depois aos meus pais pelo apoio, carinho e ajuda nos momentos que precisei. Aos meus irmãos que sempre me apoiaram em tudo e me deram força nas dificuldades. Aos meus amigos pelas ajudas constantes e pelo apoio. A minha orientadora, Dra. Simone Lessa, que possibilitou um maior aprofundamento na área de geriatria, pelo suporte dado e pelo desafio de fazer esse trabalho que me trouxe muito conhecimento. Por fim, agradecer a minha a minha professora de metodologia, Dra. Karla Mota, pela ajuda e liderança nos momentos difíceis, e pelos ensinamentos.

RESUMO

Introdução: As síndromes demenciais têm uma grande importância social, pois interferem nas funções ocupacionais, domésticas e sociais dos pacientes, tendo como principais síndromes a doença de Alzheimer (DA), demência frontotemporal (DFT), demência vascular (DV) e demência por corpos de Lewy (DCL), que são as que possuem maior prevalência na população de idosos. Com o intuito de auxiliar no diagnóstico dessas síndromes, a Ressonância Magnética (RM) é utilizada como ferramenta da neuroimagem e assume um papel cada vez mais importante no auxílio diagnóstico e na diferenciação dessas síndromes.

Objetivo: Caracterizar os achados na neuroimagem por RM nas doenças de Alzheimer, demência Frontotemporal, demência vascular e demência por Corpos de Lewy. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, guiada pelo protocolo PRISMA, nas bases eletrônicas PubMed e Lilacs.

Resultados: Foram encontrados pelo exame de RM, que pacientes portadores de DA apresentam em sua maioria, atrofia temporomedial e diminuição volumétrica do hipocampo. Pacientes com DFT apresentaram atrofia da lobos frontotemporal e cortical global. Indivíduos com DCL, apresentaram microinfartos, porém nesse caso, esse achado não foi considerado um auxiliador para diagnóstico diferencial dessa doença. Por fim, nos pacientes com DV, foi encontrado hiperintensidade da matéria branca e a presença de infartos lacunares. **Conclusão:** A utilização da RM tem servido como auxílio para os diagnósticos das síndromes demencias. A presença de mudanças estruturais identificadas pelos métodos da neuroimagem tem ajudado a caracterizar as alterações nas doenças, tais como atrofia hipocampal na DA, atrofia da região frontotemporal na FTD e lesões vasculares na DV.

Palavras-chaves: Demências.Ressonância Magnética.Neuroimagem

ABSTRACT

Introduction: Dementia syndromes have a great social importance, as they interfere in the occupational, domestic, and social functions of patients, with the main syndromes being Alzheimer's disease (AD), frontotemporal dementia (FTD), vascular dementia (VD) and Lewy body dementia (LBD), which have the highest prevalence in the elderly population. To assist in the diagnosis of these syndromes, Magnetic Resonance Imaging (MRI) is used as a neuroimaging tool and plays an increasingly important role in aiding the diagnosis and differentiation of these syndromes. **Objective:** To characterize MRI neuroimaging findings in Alzheimer's diseases, Frontotemporal dementia, vascular dementia, and Lewy body dementia. **Methodology:** This is a systematic literature review, guided by the PRISMA protocol, in the Pubmed and lilacs electronic databases. **Results:** It was found by the MRI exam that most patients with AD have temporomedial atrophy and hippocampal volumetric decrease. Patients with FTD had atrophy of the frontotemporal and global cortical lobes. Individuals with LBD had microinfarcts, but in this case, this finding was not considered an aid to the differential diagnosis of this disease. Finally, in patients with VD, white matter hyperintensity and the presence of lacunar infarcts were found. **Conclusion:** The use of MRI has served as an aid for the diagnosis of dementia syndromes. The presence of structural changes identified by neuroimaging methods has helped to characterize these disease alterations, such as hippocampal atrophy in AD, atrophy of the frontotemporal region in FTD and vascular lesions in VD.

Keywords: Dementia. Magnetic Resonance. Neuroimage.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características gerais dos artigos selecionados **19**
- Tabela 2.** Características encontrados nos exames de neuroimagem dos estudos selecionados. **25**
- Tabela 3.** Associações estatisticamente significantes entre alterações encontradas no RM na demência frontotemporal por Welmoed, Everard e Kamalini. **27**
- Tabela 4.** Associações estatisticamente significantes entre alterações encontradas no RM na doença de Alzheimer por David Weise, Linda J.C. van Waalwijk van Doorn, Tammy M. Scott e Aozhou Wu. **28**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BETA-A	Beta Amiloide
CE	Córtex Entorrinal
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Demência por Corpos de Lewy
DFT	Demência Frontotemporal
DV	Demência Vasculare
FBI	<i>Frontal Behavior Inventory</i>
LTM	Lobo Temporo Medial
RAS	Rede de Avaliação Semântica
RM	Ressonância Magnética
RS	Rede de Saliência
SNC	Sistema Nervoso Central
VV	Volume Ventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVO	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1 Principais Síndromes Demenciais	12
3.1.1 Doença de Alzheimer	12
3.1.2 Demência Vascular	13
3.1.3 Demência por corpos de Lewy	13
3.1.4 Demência Frontotemporal	14
3.2 Neuroimagem	14
4 MÉTODO	15
4.1 Desenho do Estudo	15
4.2 Base de Dados e Estratégia de Busca	16
4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	16
4.4 Identificação e Seleção dos Estudos	16
4.5 Extração de Dados	17
4.6 Considerações Éticas	17
5 RESULTADO	18
5.1 Identificação e Seleção dos estudos	18
5.2 Características dos Estudos Selecionados	19
6 DISCUSSÃO	29
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO A – STROBE checklist	35

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, cerca de 47 milhões de pessoas no mundo, em sua maioria idosos, são portadoras de síndromes demenciais, com tendência de aumento deste número com o envelhecimento da população. Estima-se que em 2050 cerca de 131 milhões de pessoas viverão com alguma forma de demência ¹.

As síndromes demenciais têm uma grande importância social, pois interferem nas funções ocupacionais, domésticas e sociais dos pacientes ². Além disso, devem ser entendidas como síndromes causadas pelo comprometimento orgânico do sistema nervoso central, de evolução crônica e, em sua maioria, irreversível.

De forma resumida, as demências são doenças que causam comprometimento em um ou mais domínios cognitivos (memória, atenção, linguagem, função executiva, praxia, funções visuoespaciais, visuoperceptivas e visuoestrutivas), com consequente impacto em algum nível da funcionalidade. Podem ocorrer secundariamente a doenças vasculares, como o acidente vascular encefálico, ou devido a processos degenerativos que acometem o encéfalo, como ocorre na Doença de Alzheimer ³. Nesse trabalho serão abordados as principais síndromes demenciais que possuem maior prevalência na população de idosos, doença de Alzheimer (DA), demência frontotemporal (DFT), demência vascular (DV) e demência por corpos de Lewy (DCL) ⁴.

As manifestações clínicas das diversas formas de demências podem ser bastante semelhantes entre si, tendo por este motivo a neuroimagem assumido um papel cada vez mais importante no auxílio diagnóstico e na diferenciação das síndromes demenciais, especialmente nos casos de manifestações atípicas, possibilitando aos profissionais de saúde e aos pacientes um diagnóstico mais assertivo, e, conseqüentemente, melhores definições de prognóstico e tratamento.

Uma das modalidades de neuroimagem utilizadas para diagnóstico é a imagem por ressonância magnética (RM), que é utilizada para avaliar alterações estruturais encefálicas permitindo uma avaliação diagnóstica complementar e diferencial das

síndromes demencias bem como outras patologias. Entretanto, devido à rápida e dinâmica evolução das técnicas de neuroimagem e dos conhecimentos acerca dessas patologias, ainda é um desafio estabelecer um diagnóstico que combine as informações clínicas e os achados desse exame ⁵.

Este trabalho tem o intuito de identificar os achados da neuroimagem relacionados às principais síndromes demenciais da prática clínica, respondendo à seguinte problemática: Quais achados da neuroimagem por ressonância magnética (RM) são característicos das principais síndromes demenciais?

O objetivo desse estudo é caracterizar os achados na neuroimagem do exame de RM nas principais demências, através de uma revisão sistemática da literatura, com o intuito de auxiliar o diagnóstico dessas doenças pelos profissionais de saúde.

Espera-se ao final desse trabalho relacionar informações que ajudem os profissionais da área a identificar os achados de neuroimagem nas principais síndromes demenciais, de modo a estabelecer um diagnóstico mais assertivo através das características encontradas.

2 OBJETIVO

Caracterizar os achados na neuroimagem por RM nas doenças de Alzheimer, demência Frontotemporal, demência vascular e demência por Corpos de Lewy.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 PRINCIPAIS SÍNDROMES DEMENCIAIS

As demências são caracterizadas pelo processo de comprometimento da função cognitiva, com impacto funcional dos indivíduos acometidos, seja ele atividades avançadas, instrumentais ou básicas da vida diária. A utilização da neuroimagem nas síndromes demenciais vem se tornando um importante instrumento para o auxílio diagnóstico das diversas condições encontradas na prática clínica.

3.1.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela perda cognitiva, comumente acometendo memória, ocorrendo devido a processo neurodegenerativo. Esse processo é caracterizado pelo acúmulo de fragmentos da proteína precursora do amiloide, os peptídeos beta-amiloide (beta-A), e emaranhados neurofibrilares, compostos pela proteína Tau, sendo responsáveis pela formação das placas neuríticas ². A presença dessas placas causa inflamação neuronal, tendo como consequência lesão tecidual e sua degeneração, que repercute com o declínio cognitivo ^{6,7}.

Os indivíduos que apresentam a doença têm como principal sintoma a perda da memória recente, com dificuldade de memorizar novas informações. Com a progressão do quadro, os transtornos de linguagem, praxias, dificuldade de reconhecimento e alterações do sono-vigília vão surgindo, com o acometimento de novas áreas cerebrais lesadas e acentuação dos danos nas áreas já acometidas. As estruturas que inicialmente são lesadas são as estruturas paralímbicas, giro parahipocampal, polo temporal e neocórtices frontal, dorsolateral e temporal. Na fase mais grave da doença, a degeneração se torna difusa e o quadro clínico evolui: o número de palavras diminui, ocorre o descontrole de esfíncteres e a disfunção motora passa a acontecer ⁸.

O processo degenerativo resulta nas mudanças neuroanatômicas encontradas comumente na neuroimagem dos portadores do Alzheimer, como atrofia do lobo temporal médio no exame de ressonância magnética, envolvendo o hipocampo e estruturas adjacentes ².

3.1.2 DEMÊNCIA VASCULAR

A demência de etiologia vascular (DV) é a demência de origem não primária mais comum, podendo ser secundária a eventos isquêmicos, hemorrágicos e de hipoperfusão do parênquima cerebral. A fisiopatologia da doença envolve eventos que diminuem o fluxo sanguíneo cerebral, levando o tecido à hipoxia e ao aumento de permeabilidade vascular devido a efeitos vasculares e neuronais tóxicos, promovendo, dessa maneira, a neurodegeneração e deposição de amiloide nas células neuronais, ocorrendo conseqüentemente injúria cerebral ⁸.

Os indivíduos que apresentam a doença podem apresentar como sintomas déficit cognitivo abrupto, fraqueza sensomotora, deficiências neurológicas focais, déficit visual, disartria, anormalidade de marcha e perda de memória, normalmente associados a eventos encefálicos prévios, como acidente vascular isquêmico ou hemorrágico. O sofrimento vascular pode causar alterações degenerativas e neuroanatômicas, com a estenose ou oclusão de vasos, áreas com infartos e lacunas subcorticais ^{2,6}.

3.1.3 DEMÊNCIA POR CORPOS DE LEWY

A demência por corpos de Lewy (DCL) é causada pelo depósito anormal de agregados de alfa-nucleína nos neurônios, formando estruturas com inclusões citoplasmáticas conhecidas como corpos de Lewy, que se encontram, comumente, difusos no córtex e no interior da substância nigra. Em exames de imagem é possível encontrar alterações nos núcleos da base e na região occipital ^{6,9}.

Os indivíduos que apresentam a doença têm como principais sintomas, uma ou mais características de parkinsonismo (bradicinesia, tremor de repouso ou rigidez), dificuldade visoespacial com um padrão subcortical de disfunção, baixa atenção, disfunção executiva e perda de memória ⁹.

3.1.4 DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

A demência frontotemporal (DFT) é caracterizada pela degeneração dos lobos frontal e temporais. É causada pelas alterações na função da proteína Tau, que participa da formação do citoesqueleto das células neurais, e a ubiquitina elevada, que, em conjunto, trazem como consequência a não formação das células nervosas gerando o processo degenerativo na região frontotemporal ^{7,8}.

Os indivíduos que apresentam a doença têm como sintomas principais, a desinibição comportamental, perda precoce de empatia, apatia precoce ou inércia, comprometimento da linguagem (afasia progressiva primária e deficiência linguística), comportamento obsessivo/compulsivo, mudanças na dieta (incluindo compulsão alimentar), disfunção executiva em testes formais, com manutenção relativa de memória episódica e habilidades visoespaciais ^{2,6}.

O processo de lesão modifica a neuroanatomia, sendo possível encontrar atrofia bilateral dos lobos frontal e temporais, com alteração da substância branca, que apresenta gliose e hipometabolismo na região frontotemporal ^{6,9}.

3.2 NEUROIMAGEM

Na contemporaneidade, a medicina passou a utilizar os exames de imagem do sistema nervoso central (SNC), a neuroimagem, para identificar alterações neste

complexo nervoso e correlacioná-las com as manifestações clínicas encontradas. A neuroimagem é definida como o estudo radiológico pouco invasivo do SNC que permite avaliar os componentes deste sistema, identificando possíveis achados como atrofia, presença de hemorragias, tumores e distúrbios metabólicos, tornando possível a correlação clínica com a apresentação dos sintomas neurológicos de um paciente ^{10,11}.

Uma dessas modalidades de estudo é a ressonância magnética (RM) que é um exame de imagem muito utilizado como exame complementar para o diagnóstico diferencial e para acompanhamento de pacientes com suspeita de demência. Sendo atualmente um dos exames de primeira escolha, pois permite avaliar as alterações estruturais, bem como mensurar alterações volumétricas encefálicas ¹².

No mesmo cenário, entretanto, surge o desafio de padronizar os achados radiológicos e suas interpretações, bem como seu papel no auxílio do diagnóstico das patologias, aqui em especial as síndromes demenciais. Esse desafio surge no processo de compreensão do que é identificado, tendo em vista que sem um parâmetro que caracterize os principais achados de cada demência, profissionais podem ter dificuldade na interpretação da neuroimagem.

É comum que a apresentação de muitos distúrbios neurológicos que comprometem a função intelectual seja semelhante, sendo a neuroimagem utilizada na avaliação dos diagnósticos diferenciais, resultando em um diagnóstico mais acurado, e consequentemente, permitindo que os profissionais de saúde definam plano terapêutico e prognóstico mais adequados para cada paciente ¹³.

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. O estudo foi guiado conforme a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ¹⁴.

4.2 BASE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de literaturas foi realizada nas bases de dados eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências Sociais (LILACS) e *National Library of Medicine* (via PubMed), por meio de descritores. Os descritores, obtidos pela plataforma de Descritores de Ciência da Saúde (DeCS), usados para a busca foi relacionado aos parâmetros que se deseja estudar: "MRI" OR "magnetic resonance imaging" AND "Alzheimer" OR "vascular dementia" OR "lewy body disease" OR "frontotemporal dementia" AND "observational study". Ademais, aplicou os seguintes filtros: publicações nos idiomas inglês e português e artigos publicados no período de 2015 a 2020.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram trabalhos com desenhos de estudos observacionais, coorte, transversais e caso-controle. Os critérios de exclusão foram estudos de revisão sistemática com ou sem metanálise, relatos de casos e correspondência e estudos feitos com animais.

Os artigos selecionados foram avaliados, quanto a qualidade metodológica de revisão sistemática e metanálises, de acordo com o protocolo PRISMA ¹⁴.

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos foram pré-selecionados de acordo com descritores nas bases de dados. O autor fez separadamente a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado, a fim de identificar somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Em seguida, foi feita a leitura dos artigos, pelo autor, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados utilizou-se a iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item como: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item ¹⁵. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática obtiveram pelo menos 15 itens integral ou parcialmente atendidos. (Anexo A – STROBE Checklist).

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração e sumarização de dados foi realizada de forma sistêmica através da ferramenta Excel. As informações extraídas dos estudos foram: título, autor, ano de publicação, tipo de estudo, síndrome demencial estudada, modalidade do exame utilizado, região cerebral estudada e resultado do exame.

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

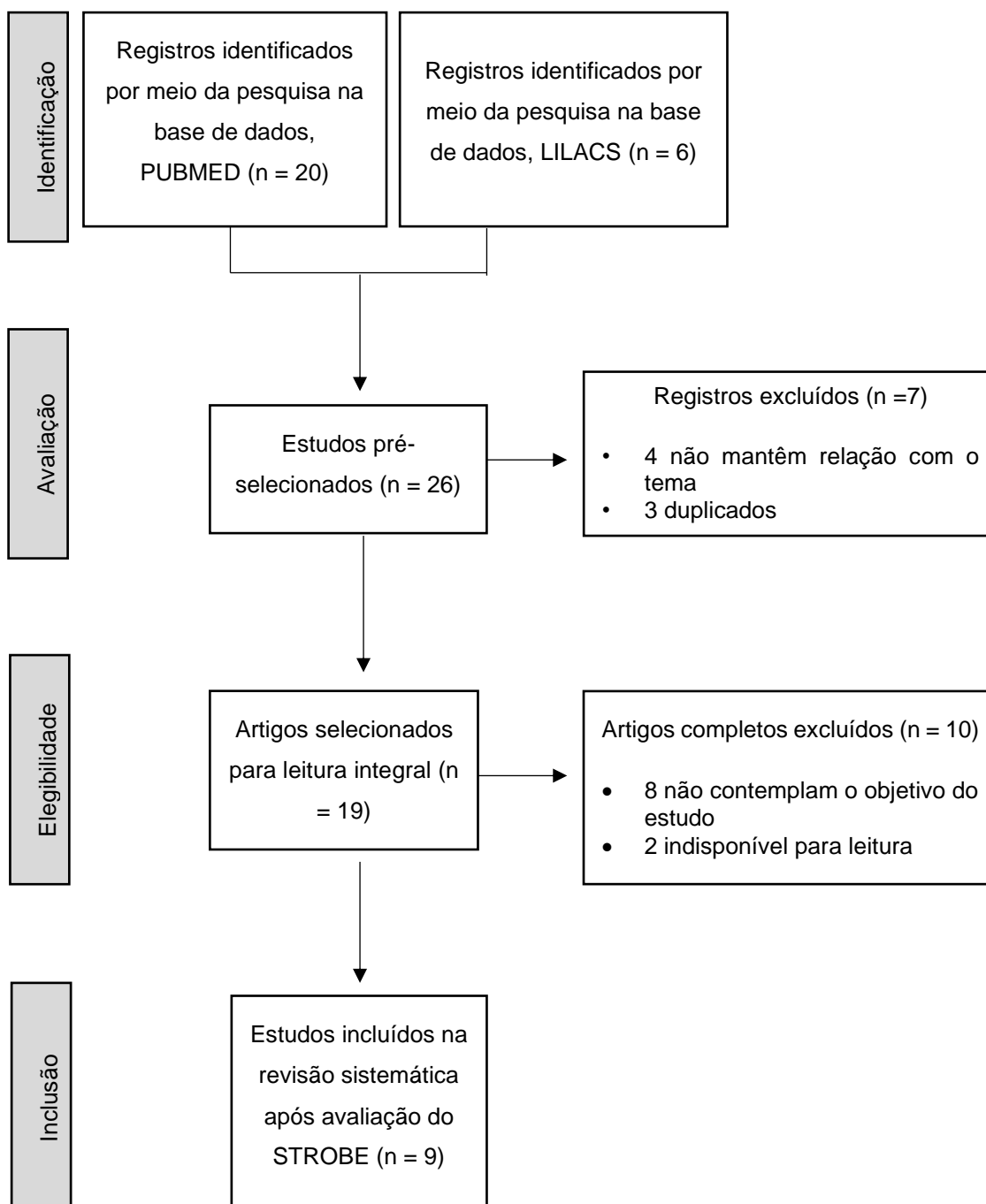
Este estudo utilizou dados auxiliares (secundários), sem a necessidade de submissão e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para o desenvolvimento.

5 RESULTADO

5.1 Identificação e seleção dos estudos

Foram encontrados 26 trabalhos nas bases de dados eletrônicas, com a presença de 3 duplicações. Desses, 4 foram excluídos após a leitura do título e resumo, sendo o restante selecionados para leitura integral. Após essa etapa, dos trabalhos selecionados, verificou-se que 9 artigos alcançaram de maneira satisfatória pontuação acima de 15 dos aspectos do STROBE (Figura 1). Os artigos selecionados eram estudos observacionais coorte, caso-controle e transversal.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.



5.2 Características dos estudos selecionados

Os 9 artigos selecionados, a partir da base de dados PubMed e Lilacs, foram publicados no período de 2015 a 2020. Todos os artigos corresponderam a estudos observacionais, sendo 5 coorte, 2 caso-controle e 2 transversais. Na Tabela 1 podemos identificar as características gerais dos estudos selecionados.

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

Autor	País/Ano	Desenho de estudo	de Doença estudada	Modalidade RM	Strobe
Welmoed Krudop et al	Holanda/2015	Estudo observacional coorte	DFT	3T Signa HDxt Scanner	22
K. Miwa et al	Japão/2015	Estudo observacional coorte	DV	N/I	22
David Weise et al	Alemanha /2015	Estudo observacional transversal	DA	N/I	22
Everard G.B. Vijverberg et al	Holanda/2016	Estudo observacional coorte	DFT	3T Signa HDxt whole-body, 3D heavily T1-weighted gradient-echo s, 3D T2-weighted FLAIR e T2-weighted fast spin-echo.	21

(continua)

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

(continuação)

Autor	País/Ano	Desenho de estudo	de Doença estudada	Modalidade RM	Strobe
Linda J.C. vanWaalwijk van Doorn et al	Holanda/2016	Estudo observacional caso-controle	DA	T1 weighted in SPM8	21
Kamalini G. Ranasinghe et al	EUA/2016	Estudo observacional caso-controle	DFT	N/I	22
Tammy M. Scott et al	EUA/2018	Estudo observacional transversal	DA	Symphony 1.5T. Scanner da Siemens, T1 axial, T2 spin eco axial e T1-gradiente eco e Inversion Recovery Turbo SE	22
Aozhou Wu et al	EUA/2019	Estudo observacional coorte	DA	3-T scanners, T1-weighted scans e T2-weighted.	22
Paul Donaghy et al	Reino Unido/2020	Estudo observacional coorte	DCL e DA	3T scanner e 3D sagital	22

Doença de Alzheimer, DA; Demência de Corpos de Lewy, DCL; Demência Frontotemporal, DFT; Demência Vascular, DV; Não informado, N/I; Ressonância Magnética, RM

Fonte consultada: o próprio autor

O estudo de *Welmoed Krudop et al* foi realizado na Holanda, envolvendo um total de 137 indivíduos. O *K. Miwa et al*, foi realizado no Japão e obteve um total de 803 indivíduos. O *David Weise et al*, realizado na Alemanha, obteve um total de 54 participantes. *Everard G.B. Vijverberg et al*, realizado na Holanda, envolveu um total de 111 participantes. *Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al*, realizado na Holanda,

obteve uma amostra de 730 participantes. *Kamalini G. Ranasinghe et al*, realizado nos EUA, obteve um total de 90 participantes. *Tammy M. Scott et al*, realizado nos EUA, contou com um total de 340 participantes. *Aozhou Wu et al*, realizado nos EUA, obteve uma amostra de 1553 indivíduos. Por fim, *Paul Donaghy et al*, realizado no Reino Unido, obteve um tamanho amostral de 68 participantes.

Welmoed Krudop et al, cujo trabalho avaliou indivíduos com DFT, utilizou como parâmetros para avaliação as mudanças comportamentais. Essas mudanças consistiam em apatia, desinibição e/ou comportamento típico compulsivo e/ou comportamento estereotipado, além de uma pontuação acima de 11 no *Frontal Behavior Inventory* (FBI), sendo necessário o relato de médicos ou informantes confiáveis confirmando essas alterações. Foi utilizado a RM nas áreas corticais e áreas dos lobos temporomediais para analisar as diferentes mudanças estruturais encontradas nesses indivíduos. No trabalho, os pacientes foram divididos em dois grupos, um com provável/possível DFT, pacientes que apresentavam achados clínicos da doença e achados na imagem, e outro com não provável, pacientes que não apresentavam esses achados. No grupo com provável DFT, 15% apresentaram atrofia frontal e/ou temporal.

K. Miwa et al avaliou indivíduos com DV, através de aspectos clínicos, como idade, riscos cardiovasculares e histórico de acidente vascular cerebral, utilizando a RM como instrumento de análise de todo encéfalo, sendo encontrado nesses pacientes hiperintensidade da substância branca, atrofia do lobo temporomedial, e, associado a isso, doenças de pequenos vasos. Além disso, *K. Miwa* comparou as alterações encontradas no grupo de DV com indivíduos diagnosticados com DA, sendo encontrado apenas atrofia do lobo médio temporal, nos portadores de DA, o que foi estatisticamente significativo com $p < 0,05$. Já os pacientes diagnosticados com DV, apresentaram infarto lacunar, hiperintensidade da matéria branca e atrofia do lobo temporomedial com valor de $p < 0,05$.

David Weise et al estudou as alterações em pacientes com DA, a partir da análise da região do lobo temporal, encontrando que os pacientes com DA apresentaram atrofia do lobo temporomedial, sendo um achado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

Everard G.B. Vijverberg et al, analisou indivíduos com DFT, através de uma avaliação de toda região cortical e temporomedial, e constatou a presença de hiperintensidade da substância branca pela RM. Os autores consideraram o diagnóstico de demência frontotemporal quando encontrado atrofia frontal ou/e anterior com atrofia cortical global. Os achados na RM foram considerados significantes com $p < 0,05$, sendo eles, atrofia temporomedial, atrofia cortical global, com mudanças predominantes do lado direito do que no esquerdo e sendo mais comum no lobo temporal do que no frontal. Cerca de 19 pacientes com provável DFT e 1 com diagnóstico definido de DFT possuíam atrofia frontotemporal, e 8 não apresentaram alterações significativas no RM. O que chamou atenção dos pesquisadores foi a presença de atrofia hipocampal, que foi significativamente mais alta nos prováveis casos de DFT.

Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al buscou avaliar alterações do volume ventricular em pacientes com Alzheimer. Foram analisados os volumes dos ventrículos laterais e do terceiro ventrículo, além dos volumes da substância branca e cinzenta. A atrofia temporomedial foi utilizada para mensurar a atrofia hipocampal e para correlacionar a atrofia hipocampal e o volume ventricular (VV). Então, foi estabelecido uma pontuação que variou de 0 (sem atrofia) a 4 (atrofia grave), sendo avaliado a largura da fissura coroide, largura do corno temporal do ventrículo lateral e a altura do hipocampo. Dos indivíduos que possuíam DA, DFT ou outros tipos de demência, foi encontrado o aumento do volume ventricular (VV), $p < 0,05$, quando comparado ao grupo controle que possuía uma média de 24 cm^3 enquanto que os pacientes com DA e DFT possuíam, respectivamente, 40 cm^3 e 52 cm^3 .

Em relação as medidas hipocampais, foi encontrado atrofia hipocampal quando correlacionada com o volume ventricular, demonstrando significância, $p < 0,05$, e foi encontrado que à medida que o volume ventricular aumenta a pontuação da atrofia

temporomedial também aumenta, sendo considerado um marcador da progressão da doença. Foi estabelecido uma correlação entre VV e a atrofia do hipocampo, indicando que o efeito de diminuição pode ser parcialmente explicado pela contínua atrofia cerebral na doença de Alzheimer.

Kamalini G. Ranasinghe et al avaliou pacientes com DFT pela RM, e relatou a perda de substância cinzenta nos lobos temporais, giro reto, áreas subcalosas, no giro cingulado anterior, ínsula anterior, prosencéfalo basal, frontal, opérculos, giros orbitais posteriores e amígdalas. Foram analisadas a rede de saliência (RS), responsável pelo processamento autonômico socioemocional, e o chamado de límbico ou rede de avaliação semântica (RAS), responsável pela avaliação pessoal semântica. O RS inclui a ínsula frontal e as estruturas cinguladas anteriores pré-genais e está próximo ao RAS, que inclui o lobo temporal, o estriado ventral, o córtex cingulado subgenuar e a amígdala basolateral. Os indivíduos foram divididos em 4 subgrupos de acordo com o volume médio de substância cinzenta de cada região de interesse para cada paciente e foi utilizado uma análise de grupos com base na distância euclidiana para derivar 4 grupos.

Kamalini traz que a doença se desenvolve diferentemente entre os grupos, sendo a principal hipótese a diferença nas alterações da RAS e RS. Os volumes achados das estruturas de RS e RAS, revelam principalmente o grau geral de atrofia cortical. Dois grupos demonstraram uma alta diminuição do volume das estruturas do RS. O primeiro grupo mostrou perda significativa de substância cinzenta nas regiões frontal e temporal, com envolvimento subcortical. O segundo grupo mostrou envolvimento frontal e subcortical. Já o terceiro grupo, cujos pacientes possuíam maior grau de atrofia das estruturas do RAS, demonstraram atrofia localizada na região do lobo temporal direito com envolvimento subcortical. O último grupo demonstrou alterações corticais mínimas e uma predominância de atrofia subcortical.

Tammy M. Scott et al analisou pacientes com DA, através da avaliação da presença no RM de infartos de pequenos e grandes vasos, de hiperintensidade da substância

branca, e da avaliação da gravidade e da localização, supervisionando o cérebro, a região ventricular e realizando as medições do volume intracraniano. Regiões com hiperintensidade da substância branca localizados a 1cm adjacente à margem ventricular lateral foram chamados de periventriculares (pvHSB) e lesões não adjacentes ao ventrículo lateral de subcortical (scHSB). A presença de pvHSB foi um achado em comum em pacientes com DA, paciente com possível/provável tiveram achados de infartos de pequenos vasos, grandes vasos e pvHSB comparado com paciente do grupo controle, sem demência. Indivíduos com a presença de doença cérebro vascular (presença de infartos em vasos pequenos e grandes, e pvHSB) apresentaram uma maior frequência de atrofia cerebral, $p < 0,05$, com um maior risco de desenvolver a doença.

Aozhou Wu et al apresentou as regiões mais afetadas pela Alzheimer, sendo relatadas como regiões de assinatura da DA, que incluem o hipocampo, córtex parahipocampal, córtex entorrinal, lóbulo parietal inferior, precuneus e cuneus, e ainda foi analisado o volume da região cortical cerebral total através dessas mesmas áreas. Além disso, foi investigado nos pacientes sinais de demência por comprometimento vascular, como hiperintensidade da substância branca e infartos lacunares. Os achados em pacientes com suspeita de demência foram as pequenas alterações nas áreas de assinatura de DA, sendo essas consideradas de alto risco de incidência para a doença.

As mesmas associações foram vistas em alterações do volume do hipocampo e dos sinais não hipocampais, $p < 0,05$, em pacientes que apresentaram atrofia e diminuição do volume hipocampal e de regiões não hipocampais, e microhemorragias lobares. Alguns apresentaram aumento do volume da área de hiperintensidade da substância branca. Dos pacientes que apresentaram simultaneamente sinais de DA e de demência por comprometimento vascular, foi encontrado hiperintensidade da substância branca e infarto lacunar, com significância $p < 0,05$.

Paul Donaghy et al comparou achados no RM de indivíduos com DA ou DCL com o grupo controle, analisando todo o cérebro para avaliar a presença de

microsangramentos. Os pacientes com DA e DCL apresentaram uma predominância de microsangramentos lobares. Participantes com DCL apresentaram uma melhor perfusão parietal, $p < 0,05$, quando comparados ao grupo controle e DA, porém em casos mais severos isso se tornou insignificante, valor $p > 0,05$. Já pacientes com DA apresentaram uma maior presença de microsangramentos, quando comparado aos outros dois grupos, sendo que 50% dos participantes com DA tinham microsangramentos. Os autores concluíram que a presença de sangramentos é mais prevalente em pacientes com DA, e consideraram a presença de microsangramentos em DCL incerta para significância clínica (Tabela 2).

Tabela 2. Características encontrados no exames de RM dos estudos selecionados.

Autor	Achados nos exames de neuroimagem por RM	Doença estudada	Áreas analisadas
Welmoed Krudop et al	Atrofia frontal e/ou temporal.	DFT	Cortical global e lobo temporomedial.
K. Miwa et al	Hiperintensidade da substancia branca e atrofia do lobo temporalmedial, associado a doença dos pequenos vasos e infarto lacunar.	DV	Cortical global.
David Weise et al	Atrofia do lobo temporomedial.	DA	Lobo temporomedial.
Everard G.B. Vijverberg et al	Atrofia frontotemporal e atrofia cortical global, com predominância no lado direito e lobo temporal.	DFT	Cortical global, lobo temporomedial e substância branca.
Kamalini G. Ranasinghe et al	Atrofia cortical global, apresentação de atrofia nas áreas analisadas. Perda de substância cinzenta nas regiões frontal e temporal, e envolvimento subcortical.	DFT	Lobos temporais, giro reto, áreas subcalosas, giro cingulado anterior, ínsula anterior, prosencéfalo basal, frontal, opérculos, giros orbitais posteriores e amígdalas.

(continua)

Tabela 2. Características encontrados no exames de RM dos estudos selecionados.

(conclusão)

Autor	Achados nos exames de neuroimagem por RM	Doença estudada	Áreas analisadas
Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al	Aumento do volume ventricular. Atrofia hipocampal associada a aumento do volume ventricular. Atrofia temporomedial.	DA	Volume ventricular lateral e do terceiro ventrículo, substância branca e cinzenta, lobos temporomediais e hipocampo.
Tammy M. Scott et al	Hiperintensidade da substância branca nas regiões periventriculares. Infarto em pequenos e grandes vasos.	DA	Substância branca, volume cerebral, ventricular e intracraniano.
Aozhou Wu et al	Atrofia e diminuição do hipocampo e regiões não hipocampais. Microhemorragia lobar e infarto lacunares. Hiperintensidade da substância branca.	DA	Hipocampo, córtex parahipocampal, córtex entorrinal, lóbulo parietal inferior, precuneus e cuneus. Volume cérebro cortical total. Substância branca.
Paul Donaghy et al	Microhemorragia lobar.	DCL	Cortical global

Doença de Alzheimer, DA; Demência de Corpos de Lewy, DCL; Demência Frontotemporal, DFT; Demência Vascular, DV; Não informado, N/I;

Fonte consultada: o próprio autor

Nos trabalhos de *Welmoed Krudop et al*, *Everard G.B. Vijverberg et al* e *Kamalini G. Ranasinghe et al*, que tiveram como objeto de estudo a demência frontotemporal, foram encontradas alterações semelhantes como as atrofia dos lobos frontais e

temporais nos indivíduos. Já os estudos de *Everard G.B. Vijverberg et al* e *Kamalini G. Ranasinghe et al*, foi encontrado atrofia cortical global (Tabela 3).

Já nos trabalhos de *David Weise et al*, *Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al*, *Tammy M. Scott et al* e *Aozhou Wu et al* que pesquisaram sobre as alterações encontradas na doença de Alzheimer, foram encontrados resultado semelhantes em dois estudos, os David e Linda, com achados de atrofia temporomedial.

Tabela 3. Associações estatisticamente significantes entre alterações encontradas no RM na demência frontotemporal por Welmoed, Everard e Kamalini.

Autor	Alterações encontradas no RM
Welmoed Krudop et al	Atrofia frontal e/ou temporal.
Everard G.B. Vijverberg et al	Atrofia frontotemporal. Atrofia cortical global, com predominância no lado direito e lobo temporal.
Kamalini G. Ranasinghe et al	Atrofia frontal e/ou temporal. Atrofia cortical global. Perda de substância cinzenta nas regiões frontal e temporal, e envolvimento subcortical

Fonte consultada: o próprio autor

O estudo de *Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al*, também obteve resultado semelhante ao de *Aozhou Wu*, no qual os participantes apresentaram atrofia hipocampal. Por fim, os participantes dos estudos de *Tammy M. Scott et al* e *Aozhou Wu et al* apresentaram hiperintensidade da substância branca e presença de infartos (Tabela 4).

Tabela 4. Associações estatisticamente significantes entre alterações encontradas no RM na doença de Alzheimer por David Weise, Linda J.C. van Waalwijk van Doorn, Tammy M. Scott e Aozhou Wu

Autor	Alterações encontradas no RM
<i>David Weise et al</i>	Atrofia do lobo temporomedial.
<i>Linda J.C. van Waalwijk van Doorn et al</i>	Atrofia temporomedial Aumento do volume ventricular. Atrofia hipocampal associada a aumento do volume ventricular.
<i>Tammy M. Scott et al</i>	Hiperintensidade da substância branca nas regiões periventriculares. Infarto em pequenos e grandes vasos.
<i>Aozhou Wu et al</i>	Atrofia e diminuição do hipocampo e regiões não hipocampais. Microhemorragia lobar e infarto lacunares. Hiperintensidade da substância branca

Fonte consultada: o próprio autor

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo foram encontradas as características das principais síndromes demenciais, através do exame de ressonância magnética, que podem ajudar no auxílio diagnóstico dessas síndromes. Nos casos de demência frontotemporal (DFT), o achado característico de mudança estrutural detectado pela RM foi a atrofia frontotemporal. Semelhante a isso, muito da literatura traz que é comum a presença dessa alteração estrutural e a aponta como característica de auxílio para identificar essa síndrome ^{16,17}. Além disso, alguns trabalhos ainda relatam que a atrofia cortical global é um achado comum nessa doença. Cabe ressaltar que as alterações das regiões frontal e temporal foram associadas as mudanças comportamentais, afásicas e semânticas que são características da apresentação da DFT^{2,4,17}.

Já nos casos de Doença de Alzheimer (DA), a presença de atrofia temporal e a diminuição volumétrica hipocampal foram marcantes no exame de RM. Essas alterações também foram relatadas em vários trabalhos, semelhante aos resultados encontrados no nosso trabalho. Os pacientes com DA tem como principais achados pela RM a atrofia hipocampal e a atrofia do lobo temporo medial (LTM), sendo incluído o córtex entorrinal (CE), que é umas das regiões responsáveis pela consolidação da memória ^{18,19}. Adicionalmente, a diminuição do volume hipocampal está diretamente ligada aos déficits no funcionamento executivo e na memória dos pacientes com DA.

Contudo, alguns estudos trazem que a atrofia do CE avaliada pela RM seria a primeira alteração fisiopatológica detectável na DA, ao invés da diminuição do hipocampo. Além disso, as estruturas subcorticais passariam por degenerações devido a arcabouços conectados a elas, como o hipocampo, porém esse achado não foi identificado no presente estudo ¹⁹. Outras áreas que podem estar alteradas, mas que não foram observadas neste trabalho, são os giros temporais mediais, para-hipocampais e giros fusiformes, que também auxiliam na diferenciação dessa doença da Demência por Corpos de Lewy (DCL) e da Doença de Parkinson ^{2,4,18}.

Em pacientes com DCL, foi encontrado no exame de RM a presença de microsangramentos. Entretanto, esse não é considerado um achado suficiente para o auxílio no diagnóstico dessa doença. De acordo com a literatura, em pacientes com DCL os achados no exame de RM são o volume hipocampal preservado ou um padrão de afinamento cortical característico, o que inclui as regiões cinguladas, como tálamo, putâmen, pallidum, hipocampo, amígdala, regiões temporais posteriores e orbitofrontais laterais ^{2,20,21}.

Entretanto, vários artigos apontam que na DCL a presença de atrofia em matéria cinzenta e a presença de microinfartos em grandes quantidades podem estar presentes concomitantemente. Assim, no presente estudo, a presença de microsangramentos em pacientes com DCL também não chama a atenção como um achado para essa doença. Então, faz-se necessário, para o diagnóstico de DCL, a presença de outras estruturas lesionadas no RM, já citadas acima ^{20,21}.

Por fim, sobre demência vascular (DV), no presente estudo os pacientes com esse diagnóstico apresentaram na RM hiperintensidade da substância branca e atrofia do lobo temporalmedial, associado a doenças dos pequenos vasos e infarto lacunar. Adicionalmente aos nossos resultados, esses achados ainda estão associados a presença de alargamento do espaço perivascular, sendo este um sinal indicativo de doença degenerativa ^{22,23}. O aumento desse espaço é atenuado em pacientes com idade avançada, portadores de hipertensão, com provável angiopatia amiloide cerebral, com presença de lacunas e de siderose superficial do sistema nervoso central. A presença de lesões profundas e extensas periventricular e da substância branca é comum e associada a pacientes com histórico de acidente vascular encefálico²³.

Apesar do acervo de informações encontradas, ainda são consideravelmente insuficientes os estudos existentes nesse âmbito e existem lacunas que precisam ser preenchidas para a melhor compreensão dos achados de neuroimagem por RM nas síndromes demenciais, principalmente, nas doenças por corpos de Lewy e demência

vascular. Espera-se que, com o avanço da tecnologia, as características dessas doenças estejam mais bem fundamentadas, por isso ainda é justificável que novos trabalhos na área sejam desenvolvidos.

7 CONCLUSÃO

Considerando os achados de neuroimagem pela ressonância magnética na avaliação de cada síndrome demencial, abordada no presente estudo, e sua similaridade com eles em outras literaturas, conclui-se que os resultados das alterações encefálicas, mesmo não sendo patognomônicos, quando analisados em conjunto, reforçam a caracterização das mudanças cerebrais nessas síndromes e estabelecem um subsídio para o diagnóstico dessas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA* [Internet]. 2019; [acesso 2 jul 2020] 322(16):1589–99. Disponível em: [<https://doi.org/10.1001/jama.2019.4782>]
2. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018; [acesso 2 jul 2020] 131(10):1161–9. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>]
3. Kikuchi EL. Aspectos Neuropsiquiátricos do Envelhecimento. In: Clílica Médica HCUPS vol 1. 2ª. 2016. p. 775,776,777 e 778.
4. Nicoli JS. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. *Rev Kairós*. 2010; [acesso 6 jun 2021] 13(1):231–44. Disponível em: [<https://doi.org/10.23925/2176-901X.2010v13i1p>]
5. Donini M, Monteiro JM, Pontil M, Hahn T, Fallgatter AJ, Shawe-Taylor J, et al. Combining heterogeneous data sources for neuroimaging based diagnosis: re-weighting and selecting what is important. *Neuroimage*. 2019; [acesso 2 jul 2020] 195(January):215–31. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.053>]
6. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; [acesso 10 dez 2020] 36(1):172–86. Disponível em: [<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.164>]
7. Cummings JL, Mendez MF. Doenças de Alzheimer e outros distúrbios da cognição. In: Goldman L, Ausiello D Cecil Tratado de Medicina Interna 22ª edição Rio de Janeiro (RJ): Elsevier. 2005. p. 2630–40.
8. Nitri R, Brucki S. Distúrbios Cognitivos. *Clílica Mé*. 2016. 334 a 359.
9. Ljubenkov PA, Geschwind MD. Dementia. 2016; [acesso 10 dez 2020]. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1585096>]
10. Grossman RI. PROCEDIMENTOS DE IMAGEM RADIOLÓGICA. In: CECIL, Tratado de medicina interna, 22º edição. 2005. p. 2579 a 2585.
11. Öztekin Long, Nicole, M and Badre D. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet]. 2008; [acesso em 2 jul 2020] 23(1):1–7. Disponível em: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>]
1. 12. NETO JG, TAMELINI MG, FORLENZA OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiq Clín* 32. 2005; [acesso 9 dez 2020] (3):119–30. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300004>]
13. Vernooij MW, Pizzini FB, Schmidt R, Smits M, Yousry TA, Bargallo N, et al. Dementia imaging in clinical practice: a European-wide survey of 193 centres and conclusions by the ESNR working group. *Neuroradiology*. 2019; [acesso 5 jun 2021] 61(6):633–42. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.004>]
14. AC T, Lillie E Z, W OK, H C, D L, et al. Supplementary Table S3: PRISMA-ScR

- Checklist. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018; [acesso 2 out 2020] 169(7):11–2. Disponível em: [<https://doi.org/10.7326/M18-0850>]
15. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, da Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saude Publica*. 2010; [acesso 8 abr 2021] 44(3):559–65. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>]
 16. Raposo Rodríguez L, Tovar Salazar DJ, Fernández García N, Pastor Hernández L, Fernández Guinea. Magnetic resonance imaging in dementia. *Radiologia* [Internet]. 2018;60(6): [acesso 11 out 2021] 476–84. Disponível em : [<https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.04.003>]
 17. Bott NT, Radke A, Stephens ML, Kramer JH. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag*. 2014; [acesso 11 out 2021] 4(6):439–54. Disponível em: [<https://doi.org/10.2217/nmt.14.34>]
 18. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer’s Disease and aging. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016; [acesso 11 out 2021] 30:25–48. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>]
 19. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M. Magnetic resonance imaging in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *J Neurol* [Internet]. 2019; [acesso 19 set 2021] 266(6):1293–302. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>]
 20. Ferreira D. Structural imaging in dementia with Lewy bodies: the potential of multivariate data analysis. *Psychiatry Res - Neuroimaging* [Internet]. 2020; [acesso 19 set 2021] 306(June):111180. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111180>]
 21. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol* [Internet]. 2019; [acesso 19 set 2021] 266(1):1–26. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-018-8892-x>]
 22. Smeijer D, Ikram MK, Hilal S. Enlarged Perivascular Spaces and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimer’s Dis*. 2019; [acesso 19 set 2021] 72(1):247–56. Disponível em: [<https://doi.org/10.3233/JAD-190527>]
 23. Frantellizzi V, Pani A, Ricci M, Locuratolo N, Fattapposta F, De Vincentis G. Neuroimaging in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimer’s Dis*. 2020; [acesso 19 set 2021] 73(4):1279–94. Disponível em: [<https://doi.org/10.3233/JAD-191046>]

ANEXO A – STROBE CHECKLIST

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<hr/> Introduction <hr/>		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<hr/> Methods <hr/>		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls

			<p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7		Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*		For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9		Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10		Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11		Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12		<p>(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding</p> <hr/> <p>(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions</p>

(c) Explain how missing data were addressed

(d) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed

Case-control study—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed

Cross-sectional study—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy

(e) Describe any sensitivity analyses

Results

Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
--------------	-----	---

(b) Give reasons for non-participation at each stage

(c) Consider use of a flow diagram

Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
------------------	-----	--

(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest

(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)

Outcome data	15*	<p><i>Cohort study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures over time</p> <hr/> <p><i>Case-control study</i>—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure</p> <hr/> <p><i>Cross-sectional study</i>—Report numbers of outcome events or summary measures</p>
Main results	16	<p>(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included</p> <hr/> <p>(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized</p> <hr/> <p>(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period</p>
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies