

Demência do Idoso: Diagnóstico na Atenção Primária à Saúde

*Autoria: Sociedade Brasileira de Medicina de
Família e Comunidade
Academia Brasileira de Neurologia*

Elaboração Final: 8 de julho de 2009

Participantes: Ramos AM, Stein AT, Castro Filho ED, Chaves MLF,
Okamoto I, Nitrini R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram consultadas as bases de dados MEDLINE, por meio do PubMed, a base de dados da Cochrane de Revisões Sistemáticas e o Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane através da BVS. A estratégia de busca foi baseada em perguntas estruturadas na forma de PICO (Paciente, Intervenção, Controle, *Outcome*). A sintaxe de busca resultante foi (“*Mass Screening AND Dementia AND Primary Health Care*”; “*Etiology AND Dementia AND Primary Health Care*”; “*Referral and Consultation AND Dementia*”; “*Risk Factor AND Prevention and Control AND Dementia*”), *Field: All Fields*.” Foram encontrados 1000 artigos. Em seguida, foram acrescentados os seguintes filtros: *Limits: Aged 65+ years, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Review*, sendo encontrados 183 artigos. Desses, pelo *abstract*, foram selecionados 75 artigos que foram avaliados em relação a sua força de evidência pela classificação do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Também foram consultadas diretrizes sobre o assunto. Por fim, foram definidos os artigos que embasaram as recomendações dessa diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Orientar os Médicos de Família e Comunidade no reconhecimento e diagnóstico da demência do idoso.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A demência pode ser definida como o comprometimento adquirido da memória associado a um prejuízo em pelo menos uma das outras funções cognitivas da linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas, que interferem na capacidade funcional, desempenho social ou profissional do indivíduo.

Vários estudos avaliaram a frequência de demências em países dominantes. Ela varia de 3% aos 70 anos até 20% a 30% aos 85 anos, dobrando a cada cinco anos com o aumento de idade. Apresenta grande variação, de acordo com os critérios utilizados para o diagnóstico. No Brasil, a maioria dos dados não é muito fidedigna, devido a dificuldades metodológicas nos estudos que foram realizados com esse propósito. A prevalência varia de 1,6%, na faixa de 65 a 69 anos, até 38,9%, acima de 84 anos, em população de zona urbana do interior de São Paulo¹(B).

Existem vários tipos de demências: as primárias, que são decorrentes de atrofia cortical, sendo o exemplo mais comum a de Alzheimer; as vasculares, que são decorrentes de atrofia subcortical e com a informação de ataques isquêmicos com breve alteração da consciência e as secundárias que seriam decorrentes de outras doenças, como hipotireoidismo, AIDS, consumo excessivo de álcool, deficiência de vitamina B₁₂, sífilis, entre outras.

É fundamental uma detalhada história clínica do paciente, confirmada por algum parente, amigo ou cuidador. O diagnóstico também está baseado em uma avaliação objetiva do funcionamento cognitivo e das atividades de vida diárias. A avaliação cognitiva pode ser feita por testes de rastreamento, que, se houver necessidade, podem ser complementados por outros testes mais extensos e detalhados. As atividades de vida diárias básicas, ou instrumentais, podem ser avaliadas por escalas ou questionários aplicados ao familiar, parente ou cuidador.

ESTÁ INDICADO REALIZAR O RASTREAMENTO PARA DÉFICIT COGNITIVO ENTRE OS IDOSOS ATENDIDOS EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE?

Não foi encontrada evidência suficiente para recomendar ou não o rastreamento rotineiro de déficit cognitivo entre os idosos assintomáticos^{2,3}(D). Devido ao ônus que representa um quadro demencial para o paciente e seus familiares e na tentativa de melhorar o prognóstico pelo diagnóstico precoce, é fundamental manter um elevado índice de suspeita para quadros demenciais, levando-se em consideração qualquer declínio funcional e/ou perda de memória. O paciente que apresenta queixas de esquecimento deveria ser avaliado e acompanhado para observar sua evolução.

Quando seus familiares ou cuidadores relatarem declínio cognitivo ou algum profissional da saúde suspeitar dele, essas observações deveriam ser valorizadas, tendo indicação a avaliação cognitiva e cuidadoso seguimento. Pacientes com déficit cognitivo leve deveriam ser reconhecidos e acompanhados, já que possuem maior risco para o desenvolvimento de demência. Não foram encontrados estudos que tenham avaliado o custo efetividade do rastreamento para demências em atenção primária à saúde²⁻⁶(D).

QUAL O MELHOR MÉTODO PARA SE REALIZAR O RASTREAMENTO DE DÉFICIT COGNITIVO OU DEMÊNCIAS EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE?

A grande maioria dos testes disponíveis é útil. Nenhum deles é claramente superior ao

outro. Evidências de revisões sistemáticas têm demonstrado que o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) é adequado para a detecção de demência entre os indivíduos com suspeita de déficit cognitivo. O MEEM tem sido amplamente aplicado, sendo, portanto, o melhor estudado. A sua acurácia depende da idade e do nível educacional do paciente. A utilização de um ponto de corte arbitrário pode conduzir a falso-positivos entre os pacientes com baixos níveis de escolaridade e resultados falso-negativos entre aqueles com elevado nível educacional⁶⁻⁸(D). Os pontos de corte do MEEM para o Brasil, de acordo com o nível de escolaridade, são: 13 para analfabetos, 18 para até oito anos de instrução e 26 para os com mais de oito anos de escolaridade. A sensibilidade para analfabetos foi de 82,4%, para indivíduos de escolaridade elementar ou média de 75,6% e para os de alta escolaridade 80% e especificidade de 97,5% para os analfabetos, 96,6% para os de escolaridade elementar ou média e de 95,6% para os de alta escolaridade⁹(B).

Entre indivíduos com suspeita clínica de déficit cognitivo, o MEEM deveria ser usado para o diagnóstico de demência. Avaliação da cognição é útil tanto para o diagnóstico inicial quanto para o diagnóstico diferencial de demências¹⁰(D).

Existe uma boa correlação (0,7) entre a escala de avaliação das atividades da vida diária com testes cognitivos como o Mini-Mental¹¹(B). Essa escala tem como vantagens o fato de ser breve e de fácil aplicação para clínicos no contexto de atenção primária à saúde, tanto para o rastreamento quanto para o registro dos efeitos do tratamento e da progressão da doença de Alzheimer¹²(B).

Para os indivíduos com suspeita de síndrome demencial, a combinação de uma escala funcional que avalia atividades da vida diária e um teste cognitivo aumenta a acurácia para o diagnóstico dessa doença em uma população como a nossa, ou seja, heterogênea do ponto de vista social e cultural. O *Clinical Dementia Rating* (CDR) avalia a cognição e o comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades da vida diária. Esse instrumento pode evitar o viés da utilização do desempenho populacional como referência, já que compara cada indivíduo consigo mesmo e é válido para classificar o grau de demência entre os idosos¹³(D).

A sequência de testes neuropsicológicos que avaliam a cognição e o comportamento, como o *Wechsler Adult Intelligence Scale Revised* (Weiss-R) e o *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), poderia ser utilizada para o diagnóstico de demências, principalmente para os pacientes entre os quais permanecem dúvidas após a avaliação inicial e que possuem risco elevado para declínio cognitivo. No entanto, o valor adicional desses testes para pacientes já submetidos a uma compreensiva avaliação por meio de instrumentos mais simples ainda não está bem definido^{7,10}(D).

Para avaliação cognitiva tem sido utilizado o MMSE, *Severe Impairment Battery* (SIB) e principalmente a subescala cognitiva da escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog). Para avaliação global do médico sobre o quadro clínico têm sido utilizadas a *Clinician's Interview-based Impression of Change* (CIBIC) e

a CIBIC-plus, que também utiliza informações dos cuidadores para avaliar o desfecho global. Para avaliação funcional ou das atividades da vida diária têm sido utilizados instrumentos como a escala de deterioração progressiva (PDS). Para avaliação das alterações do comportamento e dos sintomas psiquiátricos têm sido utilizadas cada vez mais escalas como *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) e o *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD). Esses testes são muito utilizados em estudos (pesquisas), especialmente para avaliar a resposta ao tratamento medicamentoso. Não são utilizados por médicos em atenção primária à saúde, sendo na maioria das vezes aplicados por outros profissionais, como psicólogos.

ESTÁ INDICADO REALIZAR A INVESTIGAÇÃO DE DEMÊNCIAS COM EXAMES COMPLEMENTARES EM ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE?

Existem controvérsias em relação à investigação complementar de demências.

Causas reversíveis de demência, como hipotireoidismo e déficit de vitamina B₁₂, são raras, representando menos de 1%. Não foi encontrada evidência suficiente para a solicitação rotineira de exames como sorologia para sífilis ou testes genéticos, já que não se modificou o valor preditivo do diagnóstico de demência com esses procedimentos¹⁴(B).

De acordo com o Consenso Canadense de Demências (CCD), para todos os pacientes que apresentam clínica típica de doença de Alzheimer, os seguintes exames laboratoriais deveriam ser solicitados: hemograma completo,

hormônio tireoestimulante (TSH), eletrólitos séricos, glicemia e cálcio sérico⁴(D).

Segundo a Academia Americana de Neurologia, os pacientes com demência deveriam ser submetidos apenas a provas funcionais da tireoide e vitamina B₁₂. Testes laboratoriais, como função hepática, ácido fólico, HIV, sorologia para sífilis, entre outros, só deveriam ser realizados de acordo com a clínica.

Em países em desenvolvimento como o Brasil, a presença de condições mórbidas associadas é uma situação mais comum do que em países desenvolvidos, justificando avaliação laboratorial mais ampla de causas potencialmente reversíveis de demência¹⁵(D). A avaliação compreende: hemograma completo, concentrações séricas de ureia, creatinina, TSH, enzimas hepáticas TGO, TGP, gama GT, vitamina B₁₂ e cálcio. Reações sorológicas para sífilis e sorologia para HIV devem ser solicitadas apenas para os pacientes com idade inferior a 60 anos. Não há informação sobre o custo-efetividade da realização desses exames.

Segundo o CCD, em atenção primária à saúde, exames de imagem, como a tomografia computadorizada de crânio (TCC), deveriam ser solicitados apenas em casos atípicos, ou seja, que apresentem um ou mais dos seguintes critérios: idade menor que 60 anos; declínio cognitivo ou funcional de início rápido, em um ou dois meses; período inferior a dois anos de duração da demência; trauma cranioencefálico importante e recente; sintomas neurológicos inexplicados, como início recente de cefaleia importante ou convulsões; história de câncer, especialmente em sítios ou tipos que possam desenvolver metástases no cérebro; uso de anticoagulantes ou doença da coagulação;

história de incontinência urinária e distúrbio da marcha que podem representar hidrocefalia de pressão normal; qualquer novo sinal de localização, como hemiparesia ou reflexo de Babinski; sintomas cognitivos atípicos ou não usuais, como afasia progressiva⁴(D).

Na maioria dos casos de demência, a ressonância magnética (RM) não oferece benefícios adicionais, quando comparada à TCC. De acordo com a Academia Americana de Radiologia, a RM deveria ser preferida em relação à TCC, caso uma delas deva ser escolhida¹⁶(D). A Academia Americana de Neurologia recomenda que todos os pacientes tenham uma RM ou uma TCC não contrastada como avaliação inicial. O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia recomenda a TCC, ou de preferência a RM, quando disponível, para todos os pacientes com provável doença de Alzheimer com a finalidade de afastar outras causas¹⁷(D). Para afastar causas potencialmente reversíveis, como hematomas, hidrocefalia e neoplasias, a TCC tem desempenho semelhante à RM, com mais acessibilidade e menor custo.

Considerando o contexto social e econômico de nosso país, da maioria dos pacientes atendidos em atenção primária à saúde e da própria disponibilidade de recursos, nossa posição é a de seguir a recomendação do CCD. Além disso, em somente 5% dos casos pode haver lesões não sugeridas previamente pela clínica, sendo questionável a cura ou a resolução de várias delas.

Segundo a Academia Brasileira de Neurologia e a Academia Americana de

Neurologia, a punção lombar deveria ser considerada apenas para pacientes com demência de início antes dos 65 anos, apresentação ou curso clínico atípico, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do sistema nervoso central¹⁵(D). Punção lombar, eletroencefalograma e testes genéticos como a dosagem da apolipoproteína E não estão recomendados como rotina na investigação de demências^{3,4,15}(D).

No entanto, na solicitação desses exames sempre devem ser levados em consideração as limitações, os recursos disponíveis e os custos do meio em que nos encontramos.

QUANDO SE DEVE ENCAMINHAR UM PACIENTE COM DEMÊNCIA PARA NÍVEIS SECUNDÁRIOS OU TERCIÁRIOS DE ATENÇÃO À SAÚDE?

A maioria dos pacientes com demência pode ser avaliada, tratada e medicada adequadamente por médicos em atenção primária à saúde^{4,7,18}(D).

O encaminhamento para um outro nível de atenção em saúde deve ser considerado nas seguintes condições: quando houver dúvidas sobre o diagnóstico após avaliação e seguimento, exigência pela família ou paciente de outra opinião, presença de depressão importante, sem resposta ao tratamento, falha no tratamento específico para doença de Alzheimer, diante de quadros atípicos ou sugestivos de etiologias menos comuns e quando se considerar o aconselhamento genético para a realização de estudos científicos^{4,7,10}(D).

GENÉTICA

A doença de Alzheimer é uma doença heterogênea, apresentando forma familiar (transtorno autossômico dominante) e esporádica. A esporádica está associada à apolipoproteína E (apoE). O alelo epsilon 4 aumenta o risco de doença de Alzheimer em três vezes nos heterozigotos e em 15 vezes nos homozigotos¹⁹(A). No entanto, assim como a idade, ela ainda é um fator de risco imutável.

ÁLCOOL

Quando consumido exageradamente é um fator bem estabelecido de risco para demências. No entanto, a literatura tem divulgado alguns estudos sugerindo que o consumo moderado de vinho²⁰(A), ou de outras bebidas alcoólicas²¹(A), parece estar associado com a redução de risco para doença de Alzheimer, embora essa associação ainda seja inconclusiva.

ÁCIDO FÓLICO E VITAMINA B₁₂

Níveis diminuídos de vitamina B₁₂ ou ácido fólico estão associados com aumento de homocisteína plasmática. Em estudos observacionais²²(B), a hiperhomocisteinemia tem sido descrita como um fator de risco independente para acidente vascular cerebral, podendo também ser um fator de risco para doença de Alzheimer. No entanto, não foram encontradas evidências suficientes em ensaios clínicos randomizados para o uso de folato e vitamina B₁₂ com o objetivo de diminuir a homocisteína, reduzindo o risco de declínio cognitivo²³(D).

ANTIOXIDANTES

Como o estresse oxidativo é um possível fator patogênico da doença de Alzheimer, tem sido sugerido que vitaminas antioxidantes, como C e E, poderiam ter algum efeito benéfico na redução do dano causado pela beta-amiloide. No entanto, os resultados ainda são controversos aguardando uma definição²⁴(D).

DEPRESSÃO E FATORES PSICOSSOCIAIS

As doenças depressivas podem causar sintomas cognitivos, inclusive com manifestações em testes psicométricos²⁵(D).

Os pacientes com depressão e déficit cognitivo apresentam maior risco de desenvolver demência, existindo evidência de que a depressão poderia ser um pródromo ou fator de risco para demência²⁶(B). Além disso, ela pode complicar um quadro demencial já estabelecido. A depressão deveria ser tratada com as medicações, devendo-se evitar o uso de antidepressivos tricíclicos, já que pelos seus efeitos anticolinérgicos poderiam agravar o déficit cognitivo. No entanto, se o paciente já é portador de doença de Alzheimer, o tratamento da depressão não irá melhorar o déficit cognitivo.

Fatores psicossociais, como morar sozinho, baixa atividade, baixa integração social, nunca ter casado²⁷(B) e características do trabalho²⁸(B) parecem estar associados com doença de Alzheimer. O estímulo à integração social é uma estratégia interessante de ser aplicada em atenção primária à saúde.

BAIXO NÍVEL EDUCACIONAL E TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Evidências de estudos epidemiológicos sugerem que baixo nível educacional, inferior a seis anos²⁹(B), ou traumatismo cranioencefálico³⁰(B) podem aumentar o risco de doença de Alzheimer.

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE

Idosos com comprometimento cognitivo leve mostram um prejuízo objetivo na memória (testes com escore de no mínimo 1,5 DP abaixo dos seus controles pareados pela idade e nível educacional), no entanto, não apresentam declínio nas atividades da vida diária e nem poderiam ser diagnosticados como portadores de demência. O acompanhamento desses pacientes mostra taxa de conversão para demência que varia de 1% a 30% ao ano^{31,32}(B).

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES

Embora estudos observacionais possam sugerir proteção dos anti-inflamatórios para doença de Alzheimer³³(B), essa condição não foi confirmada por ensaios clínicos randomizados²³(D). Considerando os diversos riscos associados, não se deve utilizar anti-inflamatórios para tratamento ou prevenção do declínio cognitivo.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Estudos observacionais sugeriram neuroproteção estrogênica, que não foi confirmada por ensaios clínicos randomizados. Inclusive demonstrou-se que mulheres tratadas tiveram risco duas vezes maior de desenvolver declínio cognitivo e demência do que o grupo controle³⁴(A).

BENZODIAZEPÍNICOS

Esse grupo de medicamentos tem apresentado resultados conflitantes quanto ao risco do desenvolvimento de déficit cognitivo. Isso provavelmente se deva ao fato de que tais estudos apresentam diferenças metodológicas quanto à exposição e aos desfechos cognitivos. Considerando o seu amplo uso e prescrição, um pequeno aumento no risco de comprometimento cognitivo pode trazer consequências deletérias à saúde³⁵(B).

FATORES VASCULARES

Na fisiopatologia das demências, incluindo a doença de Alzheimer, parecem estar envolvidos fatores vasculares. De modo que fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dieta aterogênica, obesidade, elevados níveis de lipídios plasmáticos, quando presentes na meia idade, parecem estar associados com maior incidência de

demência³⁶(B). Estudos sobre os efeitos da intervenção terapêutica ou preventiva devem ser melhor avaliados.

POSSÍVEIS FATORES DE RISCO NO INÍCIO DA VIDA

Há possibilidade de que os quadros demenciais apenas se manifestem na velhice, tendo origem décadas atrás. Além disso, alguns estudos sugerem a presença de um componente não genético da doença de Alzheimer entre gêmeos monozigóticos³⁷(D). Dados da literatura sugerem que a doença de Alzheimer resultaria de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais durante todo o período de vida. Então existem estudos tentando verificar a correlação de fatores da infância, como condições perinatais, desenvolvimento cerebral e corporal, condições socioeconômicas, condições ambientais na infância e reserva cognitiva com fisiopatologia da doença de Alzheimer³⁸(D).

REFERÊNCIAS

1. Herrera Jr E, Caramelli P, Nitrini R. Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva - Estado de São Paulo - Brasil. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;25:70-3.
2. Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Screening for delirium, dementia and depression in older adults. Toronto:Registered Nurses Association of Ontario (RNAO);2003. 88p.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for dementia: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2003;138: 925-6.
4. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ* 1999;160(12 Suppl):S1-15.
5. Patterson CJ, Gass DA. Screening for cognitive impairment and dementia in the elderly. *Can J Neurol Sci* 2001;28(Suppl I):S42-51.
6. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
7. Adelman AM, Daly MP. Initial evaluation of the patient with suspected dementia. *Am Fam Physician* 2005;71:1745-50.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12: 189-98.
9. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.
10. Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh:Scottish Intercollegiate Guidelines Network;2006. p.1-53.
11. Lehfeld H, Reisberg B, Finkel S, Kanowski S, Wied V, Pittas J, et al. Informant-rated activities-of-daily-living (ADL) assessments: results of a study of 141 items in the U.S.A., Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997;11(Suppl 4):S39-44.
12. Hindmarch I, Lehfeld H, de Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998;9(Suppl 2):20-6.
13. Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and informant report to increase accuracy in screening for dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:1529-35.

14. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2219-29.
15. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:713-9.
16. Braffman B, Drayer BP, Anderson RE, Davis PC, Deck MD, Hasso AN, et al. Dementia. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000;215(Suppl):525-33.
17. Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:197-209.
18. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett L, et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease: part I. Assessment. *Am Fam Physician* 2002;65:2263-72.
19. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349-56.
20. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:540-6.
21. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359:281-6.
22. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
23. Almeida OP. Can we prevent Alzheimer's disease? *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:264-5.
24. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:269-86.
25. Avila R, Bottino CM. Cognitive changes update among elderly with depressive syndrome. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:316-20.
26. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002;59:364-70.
27. Seidler A, Bernhardt T, Nienhaus A, Frölich L. Association between the psychosocial network and dementia: a case-control study. *J Psychiatr Res* 2003;37:89-98.
28. Seidler A, Nienhaus A, Bernhardt T, Kauppinen T, Elo AL, Frölich L.

- Psychosocial work factors and dementia. *Occup Environ Med* 2004;61:962-71.
29. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994;44:2073-80.
30. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20(Suppl 2):S28-35.
31. Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997;349:763-5.
32. Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-80.
33. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128.
34. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
35. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2005;35:307-15.
36. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-81.
37. Tanzi RE. A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *J Clin Invest* 1999;104:1175-9.
38. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:63-72.