

# DEMÊNCIAS – RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DO IDOSO PELO MÉDICO DE FAMÍLIA E COMUNIDADE

Autoria: Adriane Monserrat Ramos, Airton Stein, Eno Filho

**Método de coleta e evidências:** Foram consultadas as bases de dados do Medline, através do Pubmed, a base de dados da Cochrane de Revisões Sistemáticas e o Registro de Ensaio Controlados da Colaboração Cochrane através do 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. Após acrescentado os seguintes filtros: *Limits: Aged 65+ years, Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Review* foram encontrados 183 artigos. Desses, pelo abstract, foram selecionados 75 artigos que foram avaliados em relação a sua força de evidência pela classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Além disso, também foram consultados sites como [www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov) do qual foram obtidas algumas diretrizes sobre o assunto. Por fim, foram definidos 47 artigos que pela sua maior força de evidência científica, consistência e relevância clínica embasaram as recomendações dessa diretriz. Não houve conflitos de interesse. Público alvo: Médicos de Família e Comunidade.

## **Grau de Recomendação e força de evidência (Projeto Diretrizes AMB/CFM):**

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.

## **Definição**

A demência pode ser definida como o comprometimento da memória associado a um prejuízo em pelo menos uma das outras funções cognitivas (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) e que interfere no desempenho social e/ou profissional do indivíduo.

## **Epidemiologia**

Vários estudos avaliaram a frequência de demências em países dominantes. Ela varia de 3% aos 70 anos até 20-30% 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 são muito fidedignos, devido a dificuldades metodológicas nos estudos que foram realizados com esse propósito. Herrera et al (1998), mostraram que a prevalência de demências variava de 1,6% (65-69 anos) a 38,9%, (acima de 84 anos) entre a população da zona urbana do interior de São Paulo.

## **Diagnóstico**

É fundamental uma detalhada história clínica do paciente, confirmada por algum parente, amigo ou cuidador. Também está baseado em uma avaliação objetiva do funcionamento cognitivo e das atividades de vida diária. 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 diária (básicas ou instrumentais) podem ser avaliadas por escalas ou questionários aplicados ao familiar, parente ou cuidador.

### **1 – Está indicado realizar o rastreamento para déficit cognitivo ou demência entre os idosos atendidos em Atenção Primária à Saúde (APS)?**

Não foram encontradas evidências suficientes para recomendar ou não o rastreamento rotineiro de déficit cognitivo entre os idosos assintomáticos<sup>1,2,3</sup> (B).

Devido ao ônus que representa um quadro demencial para o paciente e seus familiares e na tentativa de melhorar o prognóstico através do 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<sup>2,3,4</sup> (B).

O paciente que apresenta queixas de esquecimento deveria ser avaliado e acompanhado para observar sua evolução<sup>1,2,3,4</sup> (B). Quando os seus familiares ou cuidadores relatarem declínio cognitivo ou algum profissional da saúde suspeitar dele, essas observações deveriam ser valorizadas, tendo indicação avaliação cognitiva e cuidadoso seguimento<sup>1,2,3,4,5</sup> (A).

Pacientes com déficit cognitivo leve deveriam ser reconhecidos e acompanhados, já que possuem maior risco para o desenvolvimento de demência<sup>1,2,3,4,6</sup> (B).

Os possíveis prejuízos do rastreamento de quadros demenciais entre idosos assintomáticos não têm sido sistematicamente avaliados. Não foram encontrados estudos que tenham avaliado o custo-efetividade do rastreamento para demências em APS.

## **2 - Qual o melhor método para se realizar o rastreamento de déficit cognitivo ou demências em APS?**

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

Evidências de revisões sistemáticas têm mostrado que o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (anexo 1) é adequado para a detecção de demência entre os indivíduos com suspeita de déficit cognitivo<sup>6,7,8</sup>. 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 educacional<sup>6,7,8</sup>.

Bertolucci et al. (1994) definiram os pontos de corte do MEEM para o Brasil, de acordo com o nível de escolaridade, que são 13 para analfabetos, 18 para até 8 anos de instrução e 26 para os com mais de 8 anos de escolaridade.

Entre indivíduos com suspeita clínica de déficit cognitivo, o MEEM deveria ser usado para o diagnóstico de demência<sup>1,3,9</sup> (B).

Avaliação da cognição é útil tanto para o diagnóstico inicial quanto para o diagnóstico diferencial de demências<sup>7,9</sup>.

Testes que avaliam a funcionalidade diária dos pacientes podem detectar demência com sensibilidade e especificidade comparáveis ao MEEM (sensibilidade em torno de 80% e especificidade de 60% a 85%)<sup>3,4</sup>.

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<sup>10</sup> (D).

O Clinical Dementia Rating (CDR) avalia a cognição e 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 idosos<sup>10</sup> (D).

Os testes neuropsicológicos (seqüência de testes que avaliam a cognição e o comportamento, como o Wechsler Adult Intelligence Scale Revised – Wais-R e o Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease - CERAD) poderiam ser utilizados para o diagnóstico de demências, principalmente para os pacientes entre os quais permanecem dúvidas após a avaliação inicial e que possuem um risco elevado para declínio cognitivo (B). No entanto, o valor adicional desses testes para pacientes já submetidos a uma abrangente avaliação através de instrumentos mais simples ainda não está bem definido<sup>1,7,9</sup> (D).

### **3 - Está indicado realizar a investigação de demências com exames complementares em APS?**

Existem controvérsias em relação à investigação complementar de demências.

Causas reversíveis de demência, como hipotireoidismo e déficit de vitamina B12 são raras (menos de 1%)<sup>1,9,11</sup>. Não foram encontradas evidências suficientes 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 procedimentos<sup>1,9,11</sup> (D).

De acordo com o Consenso Canadense de Demências (CCD) para os todos pacientes que apresentam clínica típica de DA, os seguintes exames laboratoriais deveriam ser solicitados: hemograma completo, hormônio tireo-estimulante (TSH), eletrólitos séricos, glicemia e cálcio sérico<sup>4</sup> (D).

Segundo a Academia Americana de Neurologia (AAN), os pacientes com demência, deveriam ser submetidos apenas a provas funcionais da tireóide (TSH) 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<sup>1</sup> (D).

Em países em desenvolvimento como o Brasil, a presença de condições mórbidas associadas é uma situação mais comum do

que em países desenvolvidos, justificando uma avaliação laboratorial mais ampla de causas potencialmente reversíveis de demência<sup>12</sup>. Portanto, em nosso meio, estão recomendados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina livre (T4 livre), TSH, albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, gama GT), vitamina B12 e cálcio (D). Reações sorológicas para sífilis e sorologia para HIV devem ser solicitadas apenas para os pacientes com idade inferior a 60 anos (D). O custo-efetividade da realização desses exames ainda não foi avaliado.

Segundo o CCD, em APS, exames de imagem como a tomografia de crânio (TCC) deveria ser solicitada apenas os casos atípicos, ou seja, que apresentem um ou mais dos seguintes critérios: idade menor que 60 anos, rápido início do declínio cognitivo ou funcional (um ou dois meses), período curto de duração da demência (inferior a 2 anos), trauma cranioencefálico importante e recente, sintomas neurológicos inexplicados (início recente de uma importante cefaléia ou convulsões), história de câncer (especialmente em sítios ou tipos que possam metastizar para o cérebro), uso de anticoagulantes ou doença da coagulação, história de incontinência urinária e distúrbio da marcha (pode representar hidrocefalia de pressão normal), qualquer novo sinal de localização (exemplo hemiparesia ou reflexo de Babinsky) ou sintomas cognitivos atípicos ou não usuais (exemplo afasia progressiva)<sup>4</sup> (D). Na maioria dos casos de demência, a ressonância magnética (RM) não oferece benefícios adicionais, quando comparada à TCC<sup>4</sup> (D).

De acordo com a Academia Americana de Radiologia, a RM deveria ser preferida em relação à TCC, caso uma delas deva ser escolhida<sup>13</sup> (D).

A AAN recomenda que todos os pacientes tenham uma RM ou uma TCC não contrastada como avaliação inicial<sup>1</sup> (D).

O Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento (DCNCE) da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) recomenda a TCC (ou de preferência, a RM, quando disponível) para todos os pacientes com provável DA com a finalidade de afastar outras causas<sup>14</sup> (D).

Sabendo-se que somente em 5% dos casos pode haver lesões não sugeridas previamente pela clínica, sendo infreqüente a resolução parcial ou total do quadro assim evidenciado<sup>15</sup> e devido ao contexto de nosso país; e considerando o direcionamento maior das recomendações canadenses para o contexto de APS, a posição da SBMFC é a de seguir a recomendação do CCD.

Segundo a AAN e a ABN a punção lombar (PL) 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 SNC<sup>1,12</sup> (D).

PL, eletroencefalograma e testes genéticos como a dosagem da apolipoproteína E (APOE) não estão recomendados como rotina na investigação de demências<sup>1,3,4,12</sup> (D).

No entanto, sabemos que para a solicitação desses exames sempre devem se levar em consideração as limitações, recursos disponíveis e custos do meio em que nos encontramos.

#### **4 – Quando se deve encaminhar um paciente com déficit cognitivo ou demência para Níveis Secundários ou Terciários de Atenção à Saúde?**

A maioria dos pacientes com demência pode ser avaliada e tratada adequadamente por médicos em APS<sup>4,7,16</sup> (B).

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 para DA, diante de quadros atípicos ou sugestivos de etiologias menos comuns e quando se considerar o aconselhamento genético para a realização de estudos científicos<sup>4,7,9</sup> (D).

#### **5 – Existem intervenções preventivas com benefício comprovado que poderiam ser implementadas em APS para reduzir os quadros demenciais?**

##### **a) Genética**

A DA é uma doença heterogênea, apresentando forma familiar (transtorno autossômico dominante) e esporádica. A esporádica está associada à APOE. O alelo €4 aumenta o risco de DA em 3 vezes nos heterozigotos e em 15 vezes nos homozigotos<sup>17,18</sup>. No entanto, assim como a idade, ela ainda é um fator de risco imutável.

##### **b) 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 vinho parece estar associado com a redução de risco para DA<sup>19,20</sup>, embora essa associação ainda seja inconclusiva.

##### **c) Ácido fólico e vitamina B12**

Níveis diminuídos de vitamina B12 e/ou ácido fólico estão associados com aumento de homocisteína plasmática. Em estudos observacionais<sup>21</sup>, a hiperhomocisteinemia tem sido descrita como um fator de risco independente para acidente vascular cerebral, podendo também ser um fator de risco para DA. No entanto, não foram encontradas evidências suficientes através de ensaios clínicos randomizados para o uso de folato e vitamina B12 com o objetivo de diminuir a homocisteína, reduzindo o risco de declínio cognitivo<sup>22</sup>.

#### d) Antioxidantes

Como o stress oxidativo é um possível fator patogênico da DA, tem sido sugerido que vitaminas antioxidantes como C e E poderiam ter algum efeito benéfico na redução do dano causado pela beta-amilóide (core central protéico dos restos celulares que compõem as placas senis depositadas no córtex cerebral) . No entanto, os resultados ainda são controversos aguardando uma definição<sup>22,23</sup>.

#### e) Depressão e Fatores psicossociais

As doenças depressivas podem causar sintomas cognitivos, inclusive com manifestações em testes psicométricos<sup>24</sup>.

Os pacientes com depressão e déficit cognitivo apresentam maior risco de desenvolver demência, existindo evidências de que a depressão poderia ser um pródromo ou fator de risco para demência<sup>24-27</sup>. Além disso, ela pode complicar um quadro demencial já estabelecido<sup>24-27</sup>. Diante de um quadro onde haja suspeita de depressão, poderia ser tentado o uso de um antidepressivo por no mínimo dois a três meses e mantido, se eficaz<sup>4</sup> (B).

Fatores psicossociais (morar sozinho, baixa atividade ou integração social, nunca ter casado entre outros) parecem estar associados com DA<sup>28,29</sup>. O estímulo à integração social é uma estratégia interessante de ser aplicada em APS, considerando a grande extensão de seus benefícios e o baixo custo (D).

#### f) Baixo Nível Educacional e Traumatismo Crânio-Encefálico (TCE)

Evidências de estudos epidemiológicos sugerem que um baixo nível educacional (inferior a 6 anos) ou um trauma crânio encefálico pode aumentar o risco de DA<sup>30-32</sup>. Por isso, seria importante aprimorar o nível educacional de nossa população, além de estimular o uso de capacetes e cintos de segurança na tentativa de reduzir o risco de traumatismos cranianos (D). Também seria importante a construção de moradias adequadas, evitando degraus curtos ou locais com pouca iluminação e tapetes soltos, pois esses poderiam aumentar o risco de quedas, predispondo a traumas como os TCEs (D).

#### g) Déficit cognitivo leve (DCL)

Idosos com DCL 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 uma taxa de conversão para demência que varia de 1% a 30% ao ano<sup>33-38</sup>. É importante identificar esse transtorno, já que é considerado um pródromo da demência (B). A sua identificação possibilitaria o começo mais precoce do tratamento medicamentoso, esperando com isso maiores benefícios (como retardar o início da demência). Essa hipótese está sendo testada por estudos epidemiológicos cujos resultados ainda não estão disponíveis.

#### h) Antinflamatórios Não-esteróides (AINES)

Estudos observacionais sugeriam alguma proteção dos AINES para DA<sup>39</sup>. No entanto, essa propriedade ainda não foi confirmada por ensaios clínicos randomizados<sup>22</sup>. Considerando os diversos riscos associados ao intenso uso deles, a recomendação é de não se utilize AINES para o tratamento ou prevenção do declínio cognitivo (A).

#### i) Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

Estudos observacionais sugeriam uma neuroproteção estrogênica que não foi confirmada por ensaios clínicos randomizados<sup>40</sup>. Inclusive demonstrou-se que mulheres tratadas com TRH tiveram risco duas vezes maior de desenvolver declínio cognitivo e demência do que o grupo controle<sup>40,41</sup>.

O tratamento com estrogênio isolado para a prevenção primária de demências não está recomendado (A). O tratamento hormonal combinado (estrogênio e medroxiprogesterona) para prevenção primária de demências aumentou o risco de déficit cognitivo (A).

#### j) Benzodiazepínicos (BZD)

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 (exposições e os desfechos cognitivos)<sup>42</sup>. Considerando o seu amplo uso e prescrição, um pequeno aumento no risco de comprometimento cognitivo, poderia trazer conseqüências deletérias de saúde para a população em geral.

#### k) Fatores vasculares

Na fisiopatologia das demências, incluindo a DA 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 demência<sup>43,44</sup>. Estudos sobre os efeitos da intervenção terapêutica ou preventiva parecem encorajadores. No entanto, ainda devem ser melhor avaliados<sup>44,45</sup>.

#### I) 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 DA entre gêmeos monozigóticos<sup>46</sup>. Dados da literatura sugerem que a DA resultaria de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais durante todo o período de vida<sup>46</sup>. Então existem estudos tentando verificar a correlação de fatores da infância como condições perinatais, desenvolvimento cerebral e corporal, condições sócio-econômicas, condições ambientais na infância e reserva cognitiva com fisiopatologia da DA<sup>47</sup>.

### **Principais Recomendações**

Não está recomendado o rastreamento rotineiro de idosos assintomáticos (B).

Os pacientes que apresentam queixas de esquecimento deveriam ser avaliados e acompanhados para se observar sua evolução (B).

Quando o esquecimento for constatado por familiares e/ou cuidadores ou até por um profissional de saúde, essa informação deveria ser considerada, sendo, nesses casos, realizada avaliação cognitiva e cuidadoso seguimento (A).

O MEEM deveria ser usado para o diagnóstico entre aqueles pacientes com suspeita de déficit cognitivo (B).

Testes neuropsicológicos poderiam ser utilizados para o diagnóstico de demências, principalmente para os pacientes entre os quais permanecem dúvidas após a avaliação inicial e que possuem um risco elevado para declínio cognitivo (B).

Para os todos pacientes que apresentam clínica típica de DA, os seguintes exames laboratoriais deveriam ser solicitados: hemograma completo, TSH, eletrólitos séricos, glicemia e cálcio sérico (D).

Não está recomendada a solicitação de rotina de sorologia para sífilis, anti-HIV ou testes genéticos na investigação de demências (D).

Em APS, exames de imagem como a TCC deveriam ser solicitados apenas os casos atípicos, ou seja, que apresentem um ou mais dos critérios já descritos previamente no texto.

A maioria dos pacientes com demência pode ser avaliada e tratada adequadamente por médicos em APS (D).

Não foram encontradas evidências suficientes para se recomendar a ingestão de álcool (em quantidades moderadas), a suplementação de vitamina B12, ácido fólico, vitamina C e E e outros antioxidantes para a prevenção de quadros demenciais.

Quando houver suspeita de depressão, poderia ser tentado o uso de um antidepressivo, por no mínimo dois a três meses, e mantido, se eficaz (B).

O estímulo à integração social é uma estratégia interessante de ser aplicada em APS, considerando a grande extensão de seus benefícios e o baixo custo (D).

É importante identificar o DCL, já que é considerado um pródromo da demência (B). No entanto, a possibilidade de retardar o início da demência por iniciar o tratamento mais precocemente ainda está em avaliação.

Considerando os diversos riscos associados ao intenso uso dos AINES, eles não estão indicados para o tratamento ou prevenção do declínio cognitivo (A).

O tratamento com estrogênio isolado para a prevenção primária de demências não está recomendado (A). O tratamento hormonal combinado (estrogênio e medroxiprogesterona) para prevenção primária de demências aumentou o risco de déficit cognitivo (A).

## Referências

1. American Academy of Neurology (AAN). 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 May 8 (Reaffirmed 2003);56(9):1133-42.
2. Registered Nurses Association of Ontario (RNAO). Screening for delirium, dementia and depression in older adults. Toronto (ON): Registered Nurses Association of Ontario (RNAO);2003 Nov.88.
3. United States Preventive Task Force (USPSTF). Screening for dementia: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2003 Jun 3;138 (11):925-6.
4. Management of Dementia Disorders – Conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. Supplement to *CMAJ* 1999;160(12 Suppl).

5. Pettersen CJ, Gass DA. Screening for cognitive impairment and dementia in the elderly. *Can J Neurol Sci* 2001 Feb;28(Suppl 1):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). *Neurology* 2001;56(9):1133-42.
7. Alan M Adelman. 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. *Psychiatry Res* 1975;12(3):189-98.
9. Management of Patients with Dementia. A National Clinical Evidence. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Feb:1-53.
10. Mackinnon A, Mulligan R. Combining cognitive testing and information report to increase the accuracy in screening for dementia. *Am Psychiatry* 1998;155(11):1529-35.
11. Mark Clarfield. The decreasing prevalence of reversible dementias (an update meta-analyses). *Arch Intern Med.* 2003;163:2219-2229.
12. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. Critérios Diagnósticos e Exames Complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3-A):713-719.
13. Braffman B, Drayer BP, Anderson RE, Davis PC, Deck MD, Hasso NA, et al. Dementia. *Radiology* 2000;215(Suppl):525-33.
14. Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:197-209.
15. Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med.* 1988 Sep 15;109(6):476-86.
16. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett L, Mittman B. Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part I. Assessment. *Am Fam Physician* 2002;65:2263-72.
17. Lautenschlager NT, Cupples LA, Raos VS, Auerbach SA, Becker R, Burke J, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in the store for the oldest old? *Neurology* 1996;46:641-50.

18. 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 and genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997;278:1349-56.
19. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. J Am Ger Soc. 2005;53(1):175-6.
20. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. Lancet 2002;359(9303):281-6.
21. 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.
22. Almeida OP. Can we prevent Alzheimer's disease? Rev Bras Psiquiatr 2005;27(4):264-5.
23. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. Ann Clin Psychiatry 2005;17(4):269-86.
24. Ávila R, Bottino CMC. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. Rev Bras Psiquiatr n.ahead of print 2006:1-5.
25. Bains J, Birks JS, Dening TD. Antidepressants for treating depression in dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library: Issue 4, 2002. Oxford Update Software.
26. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, James D. Is late onset depression prodrome to dementia? In J Geriatr Psychiatry 2002;17(11):997-1005.
27. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Depressive symptoms and cognitive decline, and risk of AD in older persons. Neurology 2002;59(3):364-70.
28. Seidler A, Bernhardt T, Nienhaus A, Frolich L. Association between the psychosocial network and dementia – a case-control study. J Psychiatr Res 2003;37(2):89-98.
29. Seidler A, Nienhaus A, Bernhardt T, Kauppinen T, Elo AL, Frolich L. Psychosocial work factors and dementia. Occup Environ Med 2004;61(12):962-71.
30. Canadian Study Health and Aging Working Group. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology 1994;44:2073-80.
31. 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. EURODERM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S28-35.
32. Graves AB, White E, Koepsell TD, Reifler BV, van Belle G, Larson ER, et al. The association between head trauma and Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1990;131:491-501.
  33. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impairment patients: a prospective longitudinal study. *Neurology* 1996;46:661-5.
  34. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos G, Kokmen E. Mild impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303-8.
  35. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly. Predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006-9.
  36. Grundman M, Petersen RC, Ferris S, Sano M, Farlow MR, Doody RS et al. Rate of dementia in patients of the Alzheimer type (DAT) in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology* 1996;46:A403.
  37. 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.
  38. Daly E, Zaitchick D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer's disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-80.
  39. Mahyar E. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003;327:128-134.
  40. 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 of Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
  41. Almeida OP, Flicker L. Association between hormone replacement therapy and dementia: Is it time to forget? *Int Psychogeriatr* 2005;17(2):155-64.
  42. 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(3):307-15.
  43. Withmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston C, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277-281.

44. Lautenschlager NT. Is it possible to prevent dementia? *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(Suppl I):22-7.
45. Vogel T, Benetos A, Verreault R, Kaltenbach G, Kiessann M, Berthel M. Risk factors for Alzheimer: towards prevention? *Presse Med* 2006;35(9 Pt):1309-16.
46. Tanzi RE. A genetic dichotomy model for the inheritance of Alzheimer's disease and common age-related disorders. *J Clin Invest* 1999;104:1175-1179.
47. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-Life Risk Factors for Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:63-72.