

## VISÃO GERAL DO RELACIONAMENTO COVID-19 E DEMÊNCIA: UMA REVISÃO

## OVERVIEW OF THE COVID-19 RELATIONSHIP AND DEMENTIA: A INTEGRATIVE REVIEW

Luis Felipe Baldez<sup>1</sup>, Maria Zali Borges Sousa San Lucas<sup>2</sup>

**Resumo**

**Introdução:** O diagnóstico de COVID 19 em pacientes idosos é mais complexo, pois são casos que apresentam comorbidades, como os transtornos neurológicos, e influenciam negativamente na percepção do paciente em relação a dor e a outros sintomas que fazem parte do quadro desta afecção. Dentre esses transtornos está o distúrbio cognitivo (demência), que se inicia de forma paulatina e progressiva afetando a memória sendo normalmente irreversível. **Objetivo:** Avaliar o cenário das investigações e da compreensão sobre a relação do distúrbio cognitivo (demência) e a COVID-19. **Métodos:** Foram realizadas buscas no período de agosto a novembro de 2020 nas seguintes bases de dados: Pubmed, LILACS, Scielo, Medline e Science Direct. Utilizando os descritores, COVID-19, SARS-CoV-2, Demência, Declínio cognitivo, idosos. **Resultados:** Foram encontrados 10 artigos que demonstraram a prevalência de óbitos por COVID-19 em pacientes acometidos com demência. **Conclusão:** A revisão mostrou que o conhecimento a respeito da demência e sua influência em outras infecções ainda necessita de mais esclarecimentos, exigindo treinamento, planejamento e estratégias para trazer um bem-estar e respostas mais eficientes para o paciente. Até tais avanços serem feitos, a demência continuará a ser um desafio crescente para os sistemas de saúde mundial.

**Palavras-chave:** Covid-19. SARS-CoV-2. Demência.

**Abstract:**

**Introduction:** The diagnosis of COVID 19 in elderly patients is more complex, as they are cases that present comorbidities, such as neurological disorders, and negatively influence the patient's perception of pain and other symptoms that are part of the picture of this condition. Among these disorders is the cognitive disorder (dementia), which starts gradually and progressively affecting memory and is normally irreversible. **Objective:** To assess the scenario of investigations and understanding of the relationship between cognitive impairment (dementia) and COVID-19. **Methods:** Searches were performed from August to November 2020 in the following databases: Pubmed, LILACS, Scielo, Medline and Science Direct. Using the descriptors, COVID-19, SARS-CoV-2, Dementia, Cognitive decline, elderly. **Results:** 10 articles were found that demonstrated the prevalence of deaths from COVID-19 in patients with dementia. **Conclusion:** The review showed that knowledge about dementia and its influence on other infections still needs further clarification, requiring training, planning and strategies to bring a more efficient well-being and responses to the patient. Until such advances are made, dementia will continue to be a growing challenge to global health systems.

**Keywords:** Covid-19. SARS-CoV-2. Dementia.

**Introdução**

O mundo está vivendo um momento impactante de grandes descobertas com a COVID-19. Uma síndrome respiratória aguda ocasionada pela coroa vírus 2 (SARS-CoV-2), que se espalhou com grande velocidade pelo mundo desde o seu surgimento em Wuhan, China, no final de 2019. A compreensão sobre a doença vem crescendo de acordo com a vigilância epidemiológica, investigações clínicas e experimentais. Embora vários estudos feitos tenham promovido esclarecimentos sobre o comportamento e proporcionado estratégias de enfrentamento, ainda se tem muito a caminhar<sup>1,2,3</sup>.

Coronaviridae é uma família de vírus que causam infecções respiratórias. Em 1937 foram realizados os primeiros isolamentos em humanos, porém recebeu esse nome apenas em 1965, após análises microscópicas e a observação de sua morfologia que se assemelha a uma coroa. Entre as cepas que infectam o homem, as mais comuns são as alpha coronavírus 229E e NL63 e as beta coronavírus OC43 e HKU1, sendo o SARS-CoV e MERS-CoV responsáveis por infecções respiratórias graves<sup>2,3</sup>.

O diagnóstico de pacientes idosos é muitas vezes mais complexo, pois algumas comorbidades como

na percepção do paciente em relação a dor e outros sintomas da COVID-19, como a coriza, febre, tosse seca, dor na garganta, podendo evoluir para uma síndrome respiratória aguda grave. A febre, um dos principais sintomas dessa doença viral, pode estar ausente em alguns indivíduos, podendo apresentar casos de hipotermia, aspecto que influencia o diagnóstico<sup>2,3</sup>.

Dentro desses transtornos neurocognitivos, está a demência e outra síndromes demenciais. A demência (declínio cognitivo (DC) e de memória), é uma das causas mais frequentes de disfunção mental (cognitiva), que se inicia de forma paulatina e progressiva, afetando principalmente a memória, normalmente irreversível. Diferindo do delirium, transtorno reversível que afeta principalmente a atenção. O declínio cognitivo pode ter sintomas como: perda de memória recente, dificuldade em realizar atividades simples e complexas, dificuldade de coordenação entre outros<sup>3,4</sup>.

A doença de Alzheimer (DA) responde por cerca de 60% das demências, o que a torna a causa principal de DC, seguido das demências vasculares (DV), que constituem a segunda maior causa. Porém, ainda não há consenso sobre os mecanismos fisiopatológicos exatos que levam o desenvolvimento desses transtorno. Além dessas, existem também a demência mista, que é entendida pela ocorrência simultânea de eventos ca-

<sup>1</sup> Programa de Residência em Clínica Médica. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. São Luís, MA-Brasil

<sup>2</sup> Preceptora da Residência Médica. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão. São Luís, MA-Brasil  
Contato: Luis Felipe Baldez. E-mail: luis\_felipe302@hotmail.com

racterísticos de DA e DV, demências reversíveis e as infecciosas<sup>5,6</sup>.

No Brasil, a maioria dos dados não é muito conclusivo, sobre a influência das demências em outras doenças, pelo fato das dificuldades metodológicas nos estudos que foram realizados com esse propósito. A prevalência dos transtornos neurocognitivos, variam de 1,6%, na faixa de 65 a 69 anos, até 38,9%, acima de 84 anos, em população de zona urbana e do interior<sup>3,7</sup>.

Entre 1990 e 2016, o número de casos de demência aumentou em 117%, de 20,2 milhões em 1990 para 43,8 milhões em 2016, enquanto houve um aumento de apenas 1,7% na prevalência por idade padronizada, de 701 (602–815) por 100 mil habitantes em 1990, para 712 (614–828) por 100 mil habitantes em 2016<sup>8,9</sup>.

A Turquia teve a maior prevalência padronizada (1192 casos por 100 mil habitantes), seguida do Brasil (1037, 882–1220), Nigéria (397, 335–462) e Gana (406, 342–483) que tiveram estimativas de prevalência padronizadas por idade mais baixas<sup>7,10</sup>.

Algumas evidências epidemiológicas mostraram uma influência significativa da DC nas doenças transmissíveis. Pacientes com demência, tiveram resultados clínicos ruins e alta taxa de hospitalização após a infecção pelos vírus SARS-CoV e influenza. Apresentando maior suscetibilidade para a COVID-19, muitas vezes com desfechos fatais,<sup>9,10,11</sup>. Infecções graves em idosos com declínio cognitivo, já eram uma preocupação comum nas unidades de terapia intensiva (UTIs). E com as manifestações severas da COVID-19, acometendo os sistemas respiratório, vascular e renal, além de importante cascata inflamatória, levaram a um número ainda maior de desfecho negativo e piora cognitiva<sup>11,12</sup>.

No entanto, a compreensão desta associação ainda não é clara, e pode levar um tempo para haver

dados epidemiológicos e clínicos suficientes para resolver este problema. Nesse sentido, este trabalho tem como objetivo fazer revisão da literatura científica sobre a relação da demência e a COVID-19.

## Método

Foram realizadas buscas no período de agosto a novembro de 2020 nas seguintes bases de dados: Pubmed, LILACS, Embase, Scielo Medline e Science Direct. E utilizados os descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (*Medical Subject Headings*), combinados entre si pelo operador booleano AND, "COVID-19", "Demência", "Declínio cognitivo" e "idosos".

Foram incluídos artigos publicados no ano de 2020, que discutiram sobre a influência da demência na COVID-19. Não foram incluídos os artigos que não abordaram essa temática no título ou resumo, artigos repetidos, monografias.

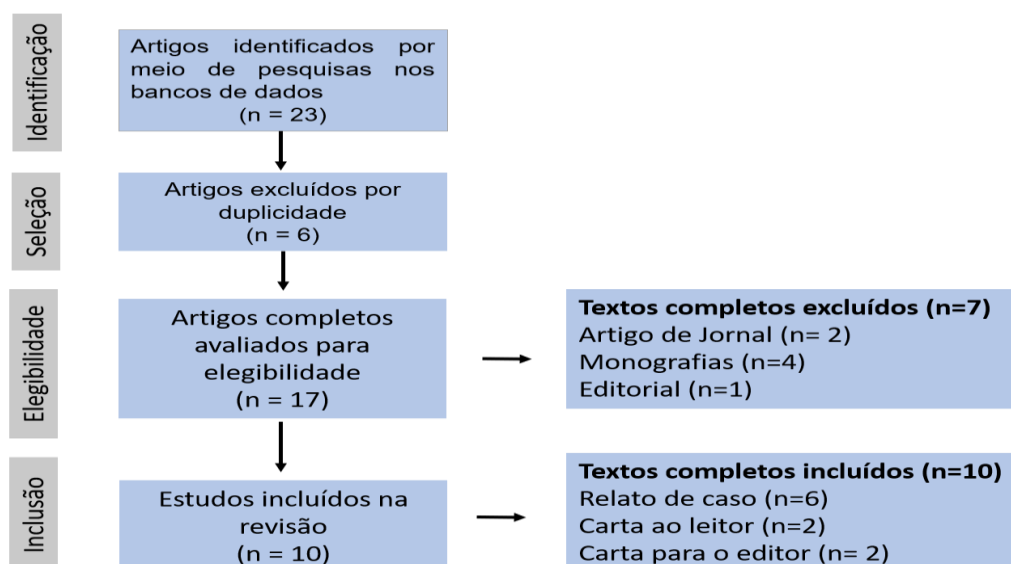
Inicialmente houve a identificação dos artigos nas bases de dados. Posteriormente foi realizada a primeira triagem e exclusão de duplicidades. Após a leitura dos títulos e resumos foi feita uma nova seleção, levando em consideração as palavras contidas no título e o conteúdo exposto no resumo. E por fim os artigos avaliados por completo, foram incluídos na revisão.

## Resultado

Foram identificados 23 artigos com a temática abordada, utilizando as palavras-chaves, mas selecionados apenas 10 estudos (Figura 1).

Dentre os estudos selecionados destaca-se aspectos relacionados a autores, objetivos, resultados e conclusões de acordo com o quadro 1.

**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos artigos



**Quadro 1:** Estudos incluídos na revisão

Autores	Objetivo	Resultado e Conclusão
Azarpazhooh <i>et al.</i> , 2020	Analisar a associação de casos de COVID-19 e mortes de pacientes com demência usando o coeficiente de correlação de Spearman.	Foi feita uma coleta de dados sobre a carga de demência (anos de vida ajustados por deficiência [DALYs] por 100.000), expectativa de vida e expectativa de vida saudável (HALE) do estudo Global Burden of Disease (GBD) de 2017 e dados da COVID-19 do banco de dados Our World in Data. Foi encontrada uma correlação significativa entre a carga global e nacional de demência e casos de COVID-19. Demonstrando que essa comorbidade pode levar ao agravamento da COVID-19 e aumento da letalidade em pacientes idosos.
BIANCHETTI <i>et al.</i> , 2020	Avaliar o papel da demência como fator de risco para mortalidade em pacientes afetados por COVID 19, analisando a prevalência e a apresentação clínica.	A demência foi diagnosticada em 82 pacientes (13,1%). A taxa de mortalidade foi de 62,2% (51/82), com 26,2% (143/545) em indivíduos sem demência ( $p < 0,001$ , teste do qui quadrado). Revelando que o diagnóstico de demência, principalmente nos estágios mais avançados, representa um importante fator de risco para mortalidade em pacientes com COVID-19.
Barros <i>et al.</i> , 2020	Analisar o impacto da COVID-19 em pacientes com demência e os métodos de atendimento oferecido	Verificaram que de 17181 artigos relacionados a COVID-19, apenas 33 (0,19%) referem-se a DC e a partir disso, abriram uma discussão sobre possíveis estratégias para melhorar a investigação e o tratamento de pacientes com DC, com a criação de protocolos como a tele saúde e o apoio online.
Atkins <i>et al.</i> , 2020	Realizar estudo descritivo de caso-controle de uma amostra de pacientes com diagnóstico de demência neurodegenerativa primária e a COVID-19.	Observaram ao analisar o caso, que a presença de comorbidades como: demência pré-existente, depressão, diabetes, hipertensão, histórico de queda ou fratura por fragilidade, contribuíram para o agravamento da COVID-19, com presença de clínica mais severa.
Tousi <i>et al.</i> , 2020	Analisar os atendimentos e cuidados de pacientes com demência durante e pós-pandemia	Com o protocolo de emergência de alguns estados inicialmente rotulado a demência avançada e lesão cerebral traumática grave, como maus candidatos para suporte ventilatório, foram apresentadas nos protocolos para o atendimento mais eficientes de pacientes com declínios cognitivo como visitas virtuais (reabilitação cognitiva, treinamento físico) e o investimento na telemedicina.
Geddes <i>et al.</i> , 2020	Realizar um relatório sobre a avaliação neurocomportamental remota de indivíduos com deficiência cognitiva	Apresentação de estratégias para um melhor atendimento de pacientes acometidos com demência. Entrevistas clínicas, testes cognitivos breves, exames neurológicos remotos (feitos por chamadas telefônicas ou vídeo), conferência, podem se mostrar atendimentos primários eficazes.
Docherty <i>et al.</i> , 2020	Analisar o impacto das comorbidades em pacientes com COVID-19	Avaliaram 16.749 pacientes hospitalizados com COVID-19 e doença cardíaca crônica e alguns com declínio cognitivo (29%), diabetes não complicada (19%), doença pulmonar crônica não asmática (19%) e asma (14%). E como resultados eles verificaram que a demência e a doença cardíaca crônica tiveram um impacto significativo para o desfecho clínico e alguns óbitos.
Bueno <i>et al.</i> , 2020	Realizar estudo descritivo de caso de pacientes com diagnóstico de demência neurodegenerativa e COVID-19.	Vinte e quatro dos 88 pacientes com COVID-19 incluídos no estudo foram a óbito: 10/23 (43 4%) pacientes com diagnóstico de demência e 14/65 (21 5%) controles; sugerindo que a letalidade do COVID-19 é significativamente maior entre pacientes com demência degenerativa do que em outros pacientes com idades médias e outras comorbidades.
Balli, 2020	Analisar a interação medicamentosa de drogas utilizadas em pacientes com doença de Alzheimer e para o tratamento da COVID-19.	O tratamento da doença de Alzheimer consiste em inibidores de colinesterase (ChEIs) (donepezil, rivastigmina e galantamina) e memantina. E apesar de os ChEIs terem poucas interações farmacocinéticas medicamentosas, donepezil e galantamina podem ser afetadas pela Azitromicina ou pelo lopinavir-ritonavir. E mesmo com baixo risco de interações medicamentosas, as reações adversas ou risco de toxicidade de ChEIs podem aumentar. Sendo a memantina considerada uma alternativa mais segura para o tratamento de COVID-19 em pacientes com DA.
SOLOMON, et al., 2020	Analisar a característica neuropatológica de 18 pacientes com COVID-19.	Sintomas neurológicos, incluindo dor de cabeça, estado mental alterado e anemia, ocorrem em muitos pacientes com Covid-19. Nos pacientes em estudo foram verificados os sintomas neurológicos como mialgia (em 3 pacientes), dor de cabeça (em 2) e paladar diminuído (em 1), com presença de demência (em 4), entretanto foi verificado que os pacientes que vieram a óbito apresentaram apenas alterações hipoxicas não mostraram encefalite ou outras específicas alterações cerebrais atribuíveis ao vírus.

## Discussão

A revisão revelou que existe uma influência da demência (DC) na COVID-19. Azarpazhooh *et al.*,<sup>4</sup> realizaram o primeiro estudo, em escala global, que avaliou essa correlação utilizando dados da GBD (Carga Global de Doenças, Lesões e Fatores de Risco) de 2017

sobre DC e COVID-19 em 185 países. Eles encontraram uma correlação positiva significativa entre a carga de DC e casos de óbitos de COVID-19<sup>12,13</sup>. Observaram também uma correlação positiva entre a DALY (anos de vida perdidos por deficiência) e HALE (Expectativa de vida ajustada para a saúde) com a mortalidade por COVID-19. Demonstrando que há um comprometimento

maior de pacientes com declínio cognitivo e dificuldade na recuperação quando acometidos por COVID-19<sup>12,14</sup>.

A população mundial vem envelhecendo e cuidados com a saúde e bem-estar se tornam cada vez mais complexos. Em 2016, cerca de 43,8 milhões de pessoas viviam com DC, com enormes custos sociais e pessoais. Adultos mais velhos com problemas de saúde vêm apresentando riscos crescentes pelo fato da COVID-19, como aumento da gravidade e mortalidade. Por isso, as pesquisas sobre a demência e o envelhecimento da População se faz necessário em todo mundo, principalmente nessa era de pandemia da COVID-19<sup>9,15</sup>.

E com relação a essa frequência, pôde ser observado que a taxa de DC em pacientes hospitalizados com COVID-19 aumentou, segundo os trabalhos compilados, de 6,8% para 13,1%. E esse aumento entre pacientes com DC, pode ser parcialmente explicado, pela influência de problemas como: ausência de proteção adequada e procedimentos de auto quarentena, menos adesão ao distanciamento social e estadia em instalações de cuidados de longa duração<sup>7,16,17</sup>.

O estudo de Atkins *et al.*,<sup>13</sup> em uma grande comunidade, observaram que pacientes com mais de 65 anos, com declínio cognitivo que estavam com COVID-19, apresentaram maior gravidade e mortalidade.

Assim como no estudo de Docherty *et al.*,<sup>18</sup> que ao avaliarem 16.749 pacientes hospitalizados com COVID-19 na Inglaterra. E verificaram que os pacientes diagnosticados com doença cognitiva, apresentaram 39% de chances de letalidade que os pacientes que não possuíam essas comorbidades<sup>18</sup>.

O impacto em números foi observado também no trabalho de Bueno *et al.*,<sup>19</sup> ao verificarem que vinte e quatro dos 88 pacientes com COVID-19, incluídos no estudo morreram. 43,4% (10/23) pacientes com diagnóstico de demência e 21 5% (14/65) controle. Sugerindo que a letalidade do COVID-19 é significativamente maior entre pacientes com demência degenerativa primária, do que em outros pacientes com idades médias e outras comorbidades<sup>17</sup>. Dados que revelam um grande impacto dessas comorbidades neurodegenerativas nos pacientes idosos.

No estudo do UK Biobank (Pesquisa médica realizado pelo Reino Unido e outras instituições) em uma grande comunidade, foi avaliada (274.356 participantes com mais de 65 anos, incluindo 448 pacientes hospitalizados com COVID-19) a DC pré-existente associada com gravidade da COVID-19 (com probabilidade = 3,07, IC 95%: 1,71 a 5,50) e percebido um aumento da taxa de mortalidade desses pacientes<sup>4</sup>.

É possível observar que, mesmo com o número escasso de trabalho que avaliem a relação da demência com a COVID-19, o agravamento é revelado em muitos resultados.

Na Itália, os dados mostraram que a taxa de mortalidade era de 62,7% de pacientes com DC e de 26,2% de pacientes sem DC, observando que esse comorbidade pode ser decisiva para um desfecho bom ou ruim de muitos casos de pacientes com COVID-19<sup>7</sup>.

O aumento dos riscos e a segurança de pacientes hospitalizados com DC sempre foi uma condição desafiadora mesmo antes da pandemia de COVID-19. Havendo a necessidade de desenvolver estratégias para identificar aqueles em riscos e reduzir a chances de infecções mantendo o bem-estar do paciente e à medida que os protocolos forem sendo realizados haver uma prioridade de acordo status de risco de cada paciente.

No Brasil ainda se tem poucos dados a respeito do número de pessoas com DC e pouco conhecimento de qual a influência desses problemas nos prognósticos

e recuperações desses pacientes com relação a outras infecções<sup>1,3,11</sup>.

Em uma carta ao leitor Duarte Barros<sup>12</sup> apresentou a realidade de Portugal e sua população idosa. Apesar de não haver dados oficiais disponíveis sobre a prevalência de DC em Portugal, estima-se que esta população foi altamente impactada, já que quase 31% dos idosos que vivem em instituições e quase 50% dos que residem nos lares podem ter DC, pelo fato da estimativa de que a Europa tenha mais de 10 milhões de pessoas vivendo com essa comorbidade<sup>5,12</sup>.

Atualmente as pesquisas sobre DC relacionadas a COVID-19, contabilizam 0,19% de todos os trabalhos já realizados no mundo. Para Portugal, que verificou esse cenário, importante análise para o mundo que está em crise de saúde, revelou quão frágil é o paradigma do DC. Em 27 de junho de 2020, quase 86% do total de mortes (n = 1346) por COVID-19 foram de pessoas com 70 anos ou mais e 40% desse total de mortes ocorreu em lares de idosos. Ainda assim, é desconhecido quantas dessas fatalidades foram de pessoas com DC. Abrindo uma discussão sobre estratégias para melhorar a investigação e o tratamento de pacientes com DC, investindo em protocolos que possibilitem que as primeiras abordagens de pacientes nesse estado iniciem em casa com cuidados e tecnologia como a tele-saúde<sup>12,14</sup>.

Bianchetti *et al.*,<sup>7</sup> em um estudo sobre a clínica de covid-19 em pacientes na Itália, observou que a taxa de mortalidade foi de 62,2% (51/82) nos pacientes afetados por DC e de 26,2% (143/545) em indivíduos sem o declínio cognitivo (p <0,001, teste Qui-quadrado). Entre os pacientes com DC os sintomas de início mais frequentes foram delírio, especialmente na forma hipotativa e piora do estado funcional. Com isso concluíram que o diagnóstico de DC, principalmente nos estágios mais avançados, representa um importante fator de risco para mortalidade em pacientes com COVID-19. A apresentação clínica de COVID-19 em indivíduos nesse estado é atípica, reduzindo o reconhecimento precoce dos sintomas e a hospitalização<sup>3,11</sup>.

Em uma carta ao leitor Balli<sup>20</sup> analisou que a interação medicamentosa de pacientes com doença de Alzheimer e com COVID-19 pode comprometer a atividade dos fármacos. O tratamento da doença de Alzheimer consiste em inibidores colinesterase (ChEIs) (donepezil, rivastigmina e galantamina) e memantina. E apesar de os ChEIs terem poucas interações farmacocinéticas medicamentosas, donepezil e galantamina podem ser afetados por substratos específicos, inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450 (CYP450) (como CYP2D6, CYP3A4). Pacientes em tratamento para a COVID-19, com Azitromicina ou lopinavir-ritonavir podem ter um baixo risco de interações medicamentosas mediadas pelo CYP450. Mas as reações adversas ou risco de toxicidade de ChEIs podem aumentar. Sendo a memantina considerada uma alternativa mais segura para o tratamento de COVID-19 em pacientes com DA<sup>12,20</sup>.

O artigo de Geddes *et al.*,<sup>17</sup> trouxe um relatório sobre a avaliação neurocomportamental remota de indivíduos com deficiência cognitiva e mostrou que podem ser criadas estratégias que facilitem o atendimento a pacientes com DC. A pandemia impulsionou estratégias de atendimentos médicos remotos e mesmo sendo desafiador, a literatura atual e as práticas apoiam a implantação de avaliações de telemedicina para pacientes com deficiência cognitiva 2,10. E para fornecer orientação para os médicos que estão conduzindo avaliação cognitiva, a Alzheimer Society of Canada tem convoca-

do a Força-Tarefa sobre Melhores Práticas no Tratamento da Demência para COVID-19 com perícia multidisciplinar de neurologia comportamental, neuropsiquiatria, para ajudar na capacitação desses profissionais. Protocolos como entrevistas clínicas, testes cognitivos breves, exames neurológicos remotos, feitos por chamadas telefônicas ou vídeo conferência, podem se mostrar atendimentos primários eficazes. Além de reduzir a carga colocada sobre os cuidadores para levar o paciente ao consultório<sup>16,20,21</sup>.

Estima-se que em 2050, o número de pessoas com DC pode chegar em torno de 100 milhões<sup>16</sup>. O enfrentamento irá exigir treinamento de profissionais de saúde, assim como planejamento e instalações projetadas para atender a um número crescente de indivíduos e estratégias como a tecnologia e os atendimentos remotos para trazer um bem-estar e respostas mais eficientes para o paciente. Apesar do baixo retorno no investimento de pesquisa em DC no passado, a tendência crescente garante um esforço contínuo para encontrar meios efetivos de intervenção<sup>11,17</sup>.

Nesse sentido a revisão pôde mostrar que o conhecimento a respeito da demência ainda necessita de mais esclarecimentos, principalmente quando envolvida com outras doenças. A influência clínica, os protocolos de tratamento, os cuidados, a telemedicina ainda são aspectos que devem ser discutidos e analisados. E até tais avanços serem feitos, a demência constituirá a ser um desafio crescente para os sistemas de cuidados de saúde mundialmente.

Se faz necessários pesquisas adicionais para fornecer orientação baseada em evidências na utilização, validação, eficácia e segurança dos sistemas cognitivos remotos, com avaliações quantitativas e comportamentais. Além disso, há um papel vital que tecnologias de avaliação remota podem servir na pesquisa de demência incluindo ensaios clínicos e estudos longitudinais.

## Referências

1. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Proteção da saúde mental em situações de epidemia. Organização Pan-Americana de Saúde; 2006. [Capturado 2020 abr 22]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Proteção-da-Saude-Mental-em-Situaciones-de-Epidemias-Portugues.pdf>
2. Ornell F, Schuch JB, Sordi AO, Kessler FHP. "Pandemic fear" and COVID-19: mental health burden and strategies. *Braz. J. Psychiatry*, 2020; 42(3): 232-235.
3. Nichols E, Szeoke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2019; 18: 88-106.
4. Azarpazhooh MR, Amiri A, Morovatdar N, Steinwender S, Ardani AR, Yassi N, et al. Correlations between COVID-19 and burden of dementia: An ecological study and review of literature. *J Neurol Sci*, 2020; 16(1): 13-31.
5. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia*. London: Alzheimer's Disease International; 2019.
6. Alzheimer Europe. *Dementia in Europe Yearbook 2019: estimating the prevalence of dementia in Europe*. Luxembourg: Alzheimer Europe; 2019.
7. Direção Geral da Saúde. *Epidemiological Situation Report in Portugal*. 2020.
8. Harris-Kojetin L, Sengupta M, Lendon JP, Rome V, Valverde R, Caffrey C. Long-term care providers and services users in the United States, 2015-2016. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*, 2019; 3(43): 1-78.
9. Langa KM. *Cognitive Aging, Dementia, and the future of an Aging Population*. In: Majmundar MK, Hayward MD (editors). *Future Directions for the Demography of Aging*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018. p. 88-106.
10. Sköldunger A, Fastbom J, Wimo A, Fratiglioni L, Johnell K. The impact of dementia on drug costs in older people: results from the SNAC study. *BMC Neurology*, 2016; 16(28): 1-9.
11. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, Bianchetti L, Trabucchi M. Clinical presentation of covid19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging*, 2020; 24(6): 560-562.
12. Barros D, Borges-Machado F, Ribeira O, Carvalho J. Dementia and COVID-19: The Ones Not to Be Forgotten. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2020; 35: 1-2.
13. Atkins JL, Masoli JAH, Delgado J, Pilling LC, Kuo CLC, Kuchel GA, et al. Preexisting comorbidities predicting severe covid-19 in older adults in the uk biobank community cohort. *MedRxiv*; 2020.
14. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR. Cognitive impairment mildly prevalence of dementia: the risk of atherosclerosis in the community ties Neurocognitive study. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2016; 13(1): 89-97.
15. Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, Von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003; 17(2): 63-67.
16. Tousi, B. Dementia Care in the Time of COVID-19 Pandemic. *J Alzheimers Dis*, 2020;
17. Geddes MR, O'Connell ME, Fisk JD, Gauthier S, Camicioli R, Ismail Z, et al. Remote cognitive and behavioral assessment: Report of the Alzheimer Society of Canada Task Force on dementia care best practices for COVID-19. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020; 12(1): 1-11.
18. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalized UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *MedRxiv*; 2020.
19. Reyes-Bueno JA, Mena-Vázquez N, Ojea-Ortega T, Gonzalez-Sotomayor MM, Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, et al. Análisis de letalidad por COVID-19 en pacientes con demencia neurodegenerativa. *Neurología*, 2020; 35(9): 639-645.
20. Balli N, Kara E, Demirkan K. Another side of COVID-19 in Alzheimer's disease patients: Drug-drug interactions. *Int J Clin Pract*. 2020; 35(1): 12-28.
21. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*, 2020; 383(10): 989-992.