



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ESCOLA DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO

LINDSEY MITIE NAKAKOGUE

**VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA 23 NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA
COMUNITÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

CURITIBA

2019

LINDSEY MITIE NAKAKOGUE

**VACINA ANTIPNEUMOCÓCICA 23 NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA
COMUNITÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação para o programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Cristina Pellegrino Baena

CURITIBA

2019

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Edilene de Oliveira dos Santos CRB 9 / 1636

N163v
2019

Nakakogue, Lindsey Mitie

Vacina antipneumocócica 23 na prevenção de pneumonia comunitária em
pacientes com doença de Alzheimer / Lindsey Mitie Nakakogue ; orientadora,
Cristina Pellegrino Baena. -- 2019
49 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2019
Inclui bibliografias

1. Vacinas. 2. Pneumonia - Prevenção. 3. Doença de Alzheimer. 4. Idosos –
Doenças. I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Pontifícia Universidade Católica do
Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 615.372



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 06 dias do mês de dezembro de 2019 às 14:00, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação “Vacina antipneumocócica 23 na prevenção de pneumonia comunitária em pacientes com Doença de Alzheimer” apresentado por Lindsey Mitie Nakakogue para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon (PUCPR)	
Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria Cabrera (UEL)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Felipe Francisco Bondan Tuon

Conceito: Aprovado

Prof. Dr. Marcos Aparecido Sarria Cabrera

Conceito: Aprovado

Parecer Final: Aprovado

Observações da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

Prof.ª Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde
Escola de Medicina - PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

Lindsey Mitie Nakakogue. Graduação em Medicina pela Universidade Estadual de Londrina (2004); Residência em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas (2006- 2007); Especialização em Geriatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2008- 2009); Professora de Medicina na Pontifícia Universidade Católica do Paraná de Londrina desde 2015; Vinculou- se ao Mestrado em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em agosto de 2017.

DEDICATÓRIA

Ao meu falecido pai Hideaki e à minha mãe Ieda, que sempre foram exemplos de determinação e me incentivaram a nunca desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Dra. Cristina Pellegrino Baena, por ter me acolhido com tanto carinho e profissionalismo no programa de Mestrado em Ciências da Saúde da PUCPR. A todos os professores que fizeram parte da minha trajetória até aqui, desde àqueles que me ensinaram a escrever, àqueles que me ensinaram a ser médica e geriatra. Ao meu filho Daniel que compreendeu todas as vezes que me ausentei para estudar e muitas vezes sentou ao meu lado para desenhar. Ao meu namorado Wladimir que ouviu pacientemente minhas preocupações e angústias. Às minhas alunas da graduação de Medicina da PUC Londrina: Beatriz, Ivana e Vitória, que me ajudaram na coleta de dados. A todos os funcionários da Policlínica Municipal de Londrina que apoiaram a pesquisa. Aos pacientes e seus familiares que participaram prontamente do estudo. E acima de tudo a Deus pela minha vida e pela vida de todas essas pessoas especiais.

RESUMO

Introdução: A incidência de demências cresce à medida que a população envelhece. A Doença de Alzheimer (DA) e a Demência Mista (DM) correspondem a 70% dos casos de demência. Tendo em vista que a principal causa de óbito desses pacientes é a pneumonia e resultados conflitantes entre estudos recentes, este estudo tem por objetivo analisar qual a importância da vacina antipneumocócica 23 (PPV23) em prevenir pneumonia comunitária nessa população.

Métodos: Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de Doença de Alzheimer ou Demência Mista atendidos em um ambulatório público de Londrina – Paraná- Brasil, no período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2018. Através de revisão de prontuário e entrevistas foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, escolaridade, tipo de demência, classificação da demência pelo Clinical Dementia Rating (CDR I leve, CDR II moderada, CDR III avançada), grau de funcionalidade para atividades básicas (Katz), evolução do Mini Exame do Estado Mental no período, Índice de Massa Corporal, incidência de sintomas de delirium, vacinação com PPV23, vacina pneumocócica conjugada 13 valente (PCV13) e Influenza, se reside em instituição de longa permanência, presença de comorbidades, abuso de álcool, tabagismo. E os desfechos foram: diagnóstico, internação e óbito por pneumonia ou por todas as causas. As médias foram comparadas entre os grupos por meio do teste T de Student e as proporções pelo teste exato de Fisher . Foram criados modelos de regressão logística para testar a associação entre a vacinação e o diagnóstico e internação por pneumonia, com ajuste para fatores de confusão.

Resultados: Dos 510 pacientes incluídos, 88% tinham diagnóstico de DA, a maioria CDR I (47%), 65% mulheres e a maior parte com 1- 4 anos de escolaridade (53,5%). A faixa etária predominante foi de 80-89 anos (47,3%) e os idosos que foram vacinados eram mais velhos ($81,08 \pm 7,08$ versus $78,63 \pm 7,84$, $p < 0,01$). Menos da metade (46,5%) foi vacinada com a PPV23. Um total de 74 idosos tiveram pneumonia por todas as causas no período (14,5%), 61 foram internados e 26 evoluíram ao óbito por pneumonia. Não houve diferença quanto a gravidade da demência e presença de comorbidades entre o grupo vacinado ou não vacinado ($p > 0,05$ para todos). Não houve associação significativa entre vacinação com a PPV23 e o risco de pneumonia ou de óbito ($p > 0,05$). A vacinação foi associada a um maior risco de hospitalização por pneumonia entretanto essa associação desaparece com o ajuste para idade e

CDR, OR 1,474 (0,841; 2,584) p 0,175.

Conclusão: Não foi encontrada diferença para diagnóstico ou internação por pneumonia entre vacinados e não vacinados neste estudo. Sabendo-se do benefício da vacina em outras populações, futuros estudos devem explorar quais as principais causas de pneumonia em indivíduos com doença neurodegenerativa e possíveis interações com a PCV13 para o melhor esclarecimento das medidas necessárias para a prevenção.

Palavras-chave: vacina antipneumocócica 23, doença de Alzheimer, pneumonia.

ABSTRACT:

Introduction: The incidence of dementia increases as the population ages. Alzheimer's disease and mixed dementia account for 70% of dementia cases. Given that the leading cause of death in these patients is pneumonia and conflicting results among recent studies, this study aims to analyze the importance of the pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) on preventing community pneumonia in this population.

Methods: All patients diagnosed with Alzheimer's Disease or Mixed Dementia treated at a public outpatient clinic in Londrina - Paraná- Brazil, from January 1, 2015 to December 31, 2018 were included. Through medical record review and interviews, the following data were collected: gender, age, scholary, type of dementia, dementia classification by Clinical Dementia Rating (CDR I mild, CDR II moderate, CDR III advanced), degree of functionality for basic activities (Katz), evolution of the Mini Mental State Examination in the period, Body Mass Index, incidence of delirium symptoms, vaccination with PPV23, 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and Influenza, if living in nursing home, presence of comorbidities, alcohol abuse , smoking. And the outcomes were: diagnosis, hospitalization and death from pneumonia or all causes. Means were compared between groups by Student's t test and the proportions by Fisher's exact test. Logistic regression models were created to test the association between vaccination and outcomes, with adjustment for confounding factors.

Results: We included 510 patients with complete information on the variables of interest. Of these, 88% had a diagnosis of AD, most CDR I (47%), 65% women and 53.5% with 1-4 years of education. The predominant age group was 80-89 years (47.3%) and the elderly who were vaccinated were older (81.08 ± 7.08 versus 78.63 ± 7.84 , $p < 0.01$). Less than half (46.5%) was vaccinated with PPV23. A total of 74 elderly had all-cause pneumonia in the period (14.5%), 61 were hospitalized and 26 died from pneumonia. There was no difference in severity of dementia and presence of comorbidities between the vaccinated or unvaccinated group ($p > 0.05$ for all). There was no significant association between vaccination with PPV23 and the risk of pneumonia or death ($p > 0.05$) and vaccination was associated with a higher risk of hospitalization for pneumonia but this association disappears with adjustment for age and CDR.

Conclusion: No difference was found for diagnosis or hospitalization for pneumonia between vaccinated and unvaccinated in this study. Knowing the benefit of the vaccine in other populations, future studies should explore the main causes of pneumonia in individuals with neurodegenerative disease and possible interactions with PCV13 to better clarify the measures needed for prevention.

Keywords: pneumococcal polysaccharide vaccine 23, Alzheimer's disease, pneumonia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. JUSTIFICATIVA.....	19
3. OBJETIVO GERAL.....	20
3.1 OBJETIVO ESPECÍFICO	20
4. MÉTODOS	21
4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO.....	27
7. DESENVOLVIMENTO	29
8. CONCLUSÃO	30
9. REFERÊNCIAS.....	31
10. ARTIGO.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

DA – Doença de Alzheimer

DM – Demência Mista

APP – Proteína precursora amilóide

PSEN-1 - Gene da pressenilina 1

PSEN-2 – Gene da pressenilina 2

NMDA - Ácido N-metil-D-aspartato

OMS- Organização Mundial da Saúde

DPI – Doença Pneumocócica Invasiva

PPV23 – Vacina pneumocócica polissacarídica 23

PCV13- Vacina pneumocócica conjugada 13 valente

SUS – Sistema Único de Saúde

ILPI – Instituição de Longa Permanência

CDR- Clinical Dementia Rating

MEEM- Mini exame do estado mental

ABVD- Atividades básicas de vida diária

IMC- Índice de massa corporal

IAM- Infarto agudo do miocárdio

AVE- Acidente vascular encefálico

DPC- Doença Pulmonar Crônica

1. INTRODUÇÃO

Entre 1997 e 2050, a população de idosos definida como tendo 65 anos ou mais deve aumentar de 63 para 137 milhões nas Américas, de 18 para 38 milhões na África, de 113 para 170 milhões na Europa e de 172 para 435 milhões na Ásia ¹. No Brasil, por volta de 2050, o número de brasileiros com mais de 60 anos terá saltado dos atuais 30 milhões para 66 milhões ². A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos no mundo e sua prevalência cresce com o aumento da expectativa de vida. ³

De acordo com revisão sistemática publicada em 2019, the Global Burden Disease Study, havia 43,8 milhões de indivíduos com demência no mundo em 2016, um aumento de 20,2 milhões em relação a 1990.⁴ No Brasil, em 2010 estimou-se uma prevalência de 7,6% entre os idosos e espera-se um aumento para 7,9% em 2020.⁵ A Doença de Alzheimer é a causa de aproximadamente 70% das demências.⁶ Entretanto, nos países em desenvolvimento como o Brasil, tem-se encontrado muitas alterações vasculares nos estudos post- mortem de pacientes com diagnóstico de Alzheimer, como por exemplo no estudo realizado em 2013 em São Paulo com 1291 cérebros, destes 113 casos foram classificados como demência leve a moderada e 972 casos sem alteração cognitiva. O diagnóstico neuropatológico foi de Doença de Alzheimer em 35.4%, Demência Vascular 21.2% , Demência Mista 13.3% e outras causas de demência 30,1%. Doença de pequenos vasos, que é insuficiente para o diagnóstico de Demência Vascular estava presente em 38.9% de todos os casos de demência e em 16.8% do grupo sem alteração cognitiva. Acredita-se portanto que a Demência Mista (Alzheimer e Demência vascular) seja muito prevalente e subdiagnosticada, principalmente devido às baixas condições sociais, altas taxas de

analfabetismo e mau controle de doenças cardiovasculares nesses países.⁷

Tanto a Demência de Alzheimer (DA) quanto a Demência Mista (DM) são doenças neurodegenerativas causadas pelo depósito excessivo de proteína beta amiloide e proteína tau, que formam as placas senis e osovelos neurofibrilares respectivamente e na Demência Mista associa-se a estas alterações a presença de infartos em áreas cerebrais estratégicas.⁸ Essas proteínas causam morte neuronal inicialmente no córtex entorrinal e na formação hipocampal e a seguir há comprometimento de núcleos colinérgicos localizados no prosencéfalo basal (principalmente do núcleo basal de Meynert), acarretando perda de inervação colinérgica de todo o córtex cerebral. Posteriormente o processo patológico se dissemina para áreas neocorticais associativas, com relativa preservação dos córtices primários. Os indivíduos afetados apresentam declínio persistente do funcionamento da memória associado ao acometimento de outras funções cognitivas (linguagem, praxias, gnosis e funções executivas).⁹ Além disso, apresentam a partir da fase moderada alterações de comportamento, disfagia, de maneira tal que comprometem a funcionalidade para atividades básicas e na fase avançada se tornam totalmente dependentes.⁹

Sugere-se que a DA tenha etiologia multifatorial, com fatores genéticos e ambientais envolvidos.¹⁰ A idade é o fator de risco mais importante, haja visto que a prevalência de demências tem aumento progressivo a partir dos 60 anos. O gênero feminino é tido também como fator de risco e o fato das mulheres viverem mais tempo que os homens parece não justificar esse aumento da incidência e vários estudos estão surgindo a esse respeito.^{11,12}

A história familiar positiva para demência é um importante fator de risco para DA, sendo o risco 3,5 vezes maior em indivíduos que tem pelo menos um parente em

primeiro grau com demência .¹³ O maior estudo feito com coorte de gêmeos de mais de 65 anos realizado na Suécia estimou a importância da hereditariedade para a enfermidade em 58%.¹⁴ São considerados fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de DA as mutações em 3 genes: o gene da proteína precursora amiloide (APP), o gene da pressenilina 1 (PSEN-1) e o gene da pressenilina 2 (PSEN-2), localizados nos cromossomos 21, 14 e 1 respectivamente . Sabe-se também que a presença do alelo E4 codificante da proteína plasmática ApoE está relacionado a risco aumentado de DA. De fato, em brancos, o genótipo E4/E4 está associado a um risco 15 x maior para DA do que naqueles com genótipo E3/E3. Esta proteína está envolvida no transporte do colesterol e provavelmente no reparo neuronal, sendo codificada por um gene localizado no braço longo do cromossomo 19.¹⁵

Os fatores de risco cardiovasculares atuam como importantes mediadores da demência, são eles: tabagismo, obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e sedentarismo. São também considerados fatores de risco: o traumatismo craniano, a depressão de início tardio, a perda auditiva e a baixa escolaridade.⁶

O tratamento da DA e DM é feito com drogas anticolinesterásicas (donepezil, rivastigmina ou galantamina) e a memantina que é um antagonista não competitivo dos receptores do ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), e visa a redução da progressão da doença e melhora do comportamento.¹⁶

O paciente com Alzheimer ou Demência Mista geralmente é idoso e como tal apresenta alterações no aparelho respiratório e da imunidade decorrentes do envelhecimento, são elas: redução da expansibilidade torácica, do volume expiratório em um segundo, da capacidade vital, da limpeza mucociliar e redução da produção de anticorpos, da função dos linfócitos T, da produção de interleucinas e dos níveis séricos de IgM (imunosenescência).¹⁷ Somam-se a estas alterações a disfagia,

imobilidade e a presença de múltiplas comorbidades comuns ao doente com demência, que resultam em uma maior predisposição às pneumonias.¹⁸ Revisão sistemática recente evidenciou que a pneumonia é a causa de quase 50% dos óbitos em pacientes com demência e que o risco de óbito por pneumonia é 2x maior do que naqueles pacientes sem demência.¹⁹ Além da pneumonia ser a principal causa de óbito em pacientes com demência, a cada evento infeccioso ou internação esses indivíduos declinam cognitivamente e podem perder funcionalidade, o que acarreta maior dependência.⁶

Segundo a OMS, a pneumonia e outras infecções respiratórias são a 4^a causa de óbito no mundo e demências são a 5^a causa, juntas elas foram responsáveis por quase 5 milhões de óbitos em 2016.²⁰

Apesar do avanço tecnológico nos métodos diagnósticos, o patógeno causador da pneumonia não é identificado em quase metade dos episódios em todas as idades e em mais de 77% das pneumonias que ocorrem em idosos. O ***Streptococcus pneumoniae*** é de longe o patógeno mais detectado nas pneumonias comunitárias, correspondendo a 20- 85% dos casos nos idosos, seguido pelos vírus respiratórios Influenza, coronavírus e rinovírus. Coinfecção de bactérias e vírus ocorre em 3- 40% dos casos de pneumonia comunitária.²¹ São muito comuns também as pneumonias aspirativas nos pacientes com demência causadas por gram negativos entéricos aeróbios e anaeróbios em minoria.²²

Entre as medidas de prevenção da pneumonia está a vacinação contra o vírus Influenza e o pneumococo.²³ Já a prevenção da pneumonia aspirativa se dá através dos cuidados com a higiene bucal, do diagnóstico precoce da disfunção de deglutição e orientação fonoaudiológica adequada.²⁴

Sobre o acesso, a vacina contra Influenza é gratuita, anual e muda-se a sua fórmula de acordo com os subtipos mais prevalentes no último ano. Tem eficácia de 25- 53% contra pneumonia em idosos.²⁵

O *Streptococcus pneumoniae* ou pneumococo, um diplococo Gram positivo encapsulado, é responsável por 60% das pneumonias comunitárias e tem mais de 90 sorotipos identificados, mas somente 20 são responsáveis por mais de 70% das infecções pneumocócicas.²⁶ O pneumococo causa doenças classificadas em dois tipos: doença pneumocócica invasiva (DPI) - quando há invasão da corrente sanguínea causando bacteremia e sepse, ou ainda infecção do tecido profundo em órgãos distantes (meningite, pneumonia com bacteremia ou empiema, artrite séptica, osteomielite, endocardite e pericardite), - e doença pneumocócica não invasiva, apresenta menor gravidade, porém é mais frequente e tem grande peso econômico e social, que incluem: otite média aguda, sinusite, conjuntivite, bronquite e também a pneumonia sem bacteremia, além da colonização na nasofaringe. A distribuição das doenças pneumocócicas varia em relação a idade do indivíduo, entretanto em todas as faixas etárias a pneumonia é sempre a mais presente.²⁶

Qualquer pessoa pode ser afetada pela doença pneumocócica, porém alguns grupos permanecem mais suscetíveis: crianças com até 2 anos de idade, idosos, lactentes, pessoas com condições de comprometimento imunológico, portadores de doenças crônicas como o diabetes, doenças cardíacas, pulmonares e renais.²⁶

A doença pneumocócica constitui-se em um problema de saúde pública mundial agravado pelo aumento da resistência do pneumococo a antibióticos essenciais e pela facilidade com que os sorotipos resistentes se disseminaram progressivamente pelo mundo ²⁷, portanto, investir em medidas preventivas custo-

eficazes é cada vez mais importante.

Desde os primeiros estudos realizados sobre as vacinas antipneumocócicas 6 e 13 valente com mineiros de ouro do sul da África ²⁸ e com a antipneumocócica 14 valente em moradores da região da Papua Nova Guiné ²⁹, existem fortes evidências da eficácia da vacina contra a pneumonia bacterêmica em adultos e crianças. Somente em 1983 surgiu a vacina antipneumocócica polissacarídica 23 (PPV23) nos EUA em substituição a PPV 16. Uma dose de 0,5 ml de PPV23 contém 25 µg de polissacarídeo capsular purificado de cada um dos 23 sorotipos (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F), que coletivamente representaram a maioria dos casos (85-90%) de DPI entre adultos em países industrializados antes da introdução da vacinação infantil de rotina com a vacina pneumocócica conjugada 7 valente (PCV7). Observou-se que após a introdução da PCV 7 no ano de 2000 para crianças a partir de 2 meses, houve queda na incidência de infecções pneumocócicas nessa população, mas também indiretamente houve uma redução de pneumonia na população geral, chamado “efeito de rebanho”.³⁰ Esse efeito também foi observado com a introdução da PCV10 em 2010 no calendário vacinal infantil. Portanto, vacinar crianças reduz infecções em toda a população suscetível.³⁰

No Brasil atualmente temos 3 tipos de vacinas antipneumocócicas polissacarídicas: 10, 13 e 23. A PCV10 é conjugada a proteína D do *Haemophilus influenzae* tipo b, ao toxóide tetânico e diftérico. Ela é gratuita e recomendada apenas para crianças de 2 meses a 5 anos. A PCV13 é recomendada pela OMS para crianças de 2 meses até adolescentes de 17 anos e a todas as pessoas maiores de 50 anos. Por ser uma vacina conjugada, possui polissacarídeos capsulares quimicamente combinados a algum carreador proteico imunogênico que

potencializam a resposta imunológica aos antígenos. Ao contrário da modesta resposta humoral e célula T- independente proporcionada pelas vacinas polissacarídicas puras, a conjugação proteica promove intensa resposta imunológica célula T-dependente, estímulo à produção de anticorpos específicos para cada sorotipo contemplado na vacina e proporciona memória imunológica. A PCV13 só é fornecida pelo SUS para > 5 anos portadores de doenças imunossupressoras desde março de 2019. Já a PPV23 é recomendada para crianças acima dos 2 anos e adultos com doenças crônicas, esplenectomizados e indivíduos imunocomprometidos, sendo necessária repetição a cada 5 anos. Recomenda-se que a PPV13 seja tomada em dose única entre 6 meses a 1 ano antes da PPV23 para maior eficácia. Tanto a PCV13 quanto a PPV23 necessitam de prescrição médica.³¹

A eficácia da vacina antipneumocócica 23 em idosos varia nos estudos entre 45-73% contra doença pneumocócica invasiva (meningite, pneumonia bacterêmica), entre 48-64% contra pneumonia pneumocócica da comunidade e entre 25-44,8% contra todas as causas de pneumonia.^{32,33,34} Estudos demonstraram que a eficácia é menor em idosos e que a revacinação em 5 anos é recomendável.³⁴ Entretanto, vários estudos falharam em demonstrar a eficácia da PPV23 em prevenir pneumonia comunitária por todas as causas em idosos.^{35,36,37} Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados publicada em 2016 apontou vários estudos que não demonstraram eficácia da PPV23 em prevenir pneumonia comunitária por todas as causas em idosos e encontrou somente um estudo realizado no Japão com idosos institucionalizados que evidenciou eficácia da vacina.³²

Neste sentido, apesar da OMS recomendar a vacina antipneumocócica 23 para todos os idosos com mais de 60 anos, o impacto dessa vacina na ocorrência de pneumonia comunitária em idosos com Doença de Alzheimer ou Demência Mista não

foi esclarecido nos estudos até o momento.

No ano de 2018 houve 625.209 internações hospitalares por Pneumonia segundo o Data SUS, destes 261,876 idosos, com um custo total aproximado de R\$ 232.939.662,00 (aproximadamente 58.234.915 dólares).³⁸ Portanto, investir em prevenção custo-eficaz configura-se como a melhor forma de reduzir morbimortalidade por esta doença.

2. JUSTIFICATIVA

A incidência de demência, principalmente Doença de Alzheimer e Demência Mista, cresce a medida que aumenta o número de idosos no mundo. Enquanto não existe cura para essas doenças, é urgente a necessidade de se atuar tanto na prevenção primária, combatendo os fatores de risco, como também na secundária, reduzindo agravantes, dentre eles, a pneumonia que é uma causa importante de morbimortalidade nesta população.

Uma das formas de se prevenir pneumonia é a vacinação, estando disponíveis a vacina contra Influenza, a PPV 23 e a PCV13. É conhecida a eficácia da vacina contra Influenza, porém em relação a PPV 23 os resultados dos estudos são conflitantes quando a amostra é composta por idosos e em relação a idosos com demências, só existem estudos na qual esta população é um subgrupo. É conhecida a eficácia da PPV23 em prevenir Doença Pneumocócica Invasiva, ou seja, pneumonia bacterêmica e meningite, em todas as faixas etárias, porém poucos estudos demonstraram eficácia em reduzir pneumonia comunitária por todas as causas em idosos. Diante de uma população com vários fatores de risco para pneumonia, a saber, múltiplas comorbidades, imunosenescência, imobilidade, disfagia, desnutrição, reconhecer o papel da vacinação através da prática baseada em

evidências é fundamental.

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é testar a hipótese de associação da vacina antipneumocócica 23 e a ocorrência de pneumonia, internação e óbito por pneumonia em idosos com Doença de Alzheimer e Demência Mista acompanhados no maior ambulatório de referência da cidade de Londrina, PR.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o perfil de comorbidades dos pacientes vacinados e não vacinados nesta amostra.

Conhecer a taxa de cobertura vacinal para a antipneumocócica 23 nesta população.

4. MÉTODOS

Estudo retrospectivo, cuja amostra foi constituída por todos os indivíduos maiores de 60 anos com o diagnóstico de Doença de Alzheimer ou Demência Mista segundo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde do Brasil (2017) que baseia-se nas recomendações da National Institute of Aging and Alzheimer's Association ³⁹ atendidos no Ambulatório de Alzheimer da Policlínica Municipal de Londrina, no período de 01 de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2018. Foram incluídos aqueles indivíduos que tiveram pelo menos duas consultas médicas no período e aceitaram participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, assinatura esta realizada pelo paciente ou seu representante legal. Foram excluídos aqueles que não tinham o diagnóstico de DA ou DM definidos ou tinham outras demências.

As variáveis analisadas foram: sexo, faixa etária, escolaridade, se reside em instituição de longa permanência (ILPI), se houve vacinação antipneumocócica 23 e ano da vacinação, diagnóstico de DA ou DM, gravidade da Demência pelo Clinical Dementia Rating que classifica a demência como leve CDRI, moderada CDRII e grave CDR III, Mini Exame do Estado Mental (MEEM) na primeira consulta, em 2017 e 2018; Índice de Katz para atividades básicas de vida diária (ABVD) inicial, em 2017 e 2018; Índice de Massa Corporal (IMC) para idosos no diagnóstico, diagnóstico de Doença Pulmonar Crônica, tabagismo atual ou recente (último ano), abuso de álcool atual ou recente (definido como a ingestão diária de mais de duas latas de 350 ml de cerveja ou bebida equivalente em teor alcoólico), presença de condição imunossupressora (doença renal crônica dialítica, câncer em tratamento, uso de corticosteroides em dose imunossupressora equivalente a >1 mg/kg/dia de prednisona, diagnóstico de HIV, esplenectomizados), presença de sintomas de delirium (agitação, agressividade) ,

vacinação contra Influenza em 2018, se houve vacinação antipneumocócica 13, diagnóstico de Hipertensão Arterial, Diabetes Mellitus, antecedente de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Encefálico (AVE). As variáveis desfecho foram: diagnóstico de pneumonia, internação ou óbito por pneumonia ou todas as causas. O diagnóstico de pneumonia foi realizado através de critérios clínicos, a saber, tosse associada a um ou mais dos seguintes sintomas: expectoração, dispneia, dor torácica; achados focais ao exame físico; exames laboratoriais como leucocitose ao hemograma e achados na radiografia de tórax, realizado em serviços hospitalares diversos na cidade de Londrina, sem a identificação do agente etiológico. As informações foram obtidas através da revisão do prontuário eletrônico desses pacientes e através de entrevista por telefone com o responsável pelo paciente. A causa do óbito foi verificada através do contato telefônico com o familiar e informação do atestado de óbito. A coleta de dados somente foi realizada após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 09535119.7.0000.0020).

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis numéricas foram representadas por médias e desvios padrões. As médias foram comparadas entre os grupos por meio do teste T de Student e as proporções pelo teste exato de Fisher. Foram criados modelos de regressão logística para testar a associação entre a vacinação e diagnóstico e internação por pneumonia, com ajuste para fatores de confusão, a saber: diagnóstico de Doença Pulmonar Crônica, CDR (gravidade da demência) e idade. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS e o nível de significância definido em 5%.

5. RESULTADOS

A amostra consistiu em 510 idosos, após perda de 31 casos, dos quais 10 mudaram de diagnóstico, 2 não aceitaram participar da pesquisa e 19 não foi possível contato telefônico, destes foi verificado que todos eram pacientes com DA, CDR I e sem registro de vacinação com a PPV23.

A amostra foi composta por 65% mulheres e 53,5% com até 4 anos de escolaridade. A faixa etária predominante foi de 80-89 anos (47,3%) e os idosos que foram vacinados eram mais velhos ($81,08 \pm 7,08$ versus $78,63 \pm 7,84$, $p < 0,01$). Do total, 88% tinham diagnóstico de DA e a maioria CDR I (47%), ou seja, demência leve. Menos da metade (46,5%) foi vacinada com a PPV23, a maioria há menos de 5 anos (98,8%), sendo 39,8% há menos de 2 anos. Nenhum indivíduo foi vacinado com a antipneumocócica conjugada 13- valente (PCV13). Uma minoria morava em ILPI (2,4%), porém estar na ILPI favoreceu a vacinação ($p < 0,01$). Quanto ao IMC, havia mais indivíduos com sobrepeso e obesidade no grupo não vacinado ($p < 0,052$). A maioria foi vacinada contra Influenza em 2018 (65,3%) e estar vacinado contra Influenza foi associado a vacinação com a PPV23 ($p < 0,01$). Poucos tinham Doença Pulmonar Crônica (5,5%). Tabagistas eram 21,8% e o abuso de álcool foi encontrado em 19%. Um total de 27,5% tinha antecedente de AVE ou IAM e 30,8% eram diabéticos. Menos de 1% tinha alguma doença ou fator para imunossupressão. Não houve associação entre vacinação e pior performance cognitiva (MEEM) , funcionalidade (ABVD) ou ocorrência de sintomas de delirium.

Com exceção da idade, vacinação contra Influenza e institucionalização, não houve diferença significativa entre as características do grupo vacinado e não vacinado. Estas características estão dispostas na **Tabela 1**.

Um total de 74 (14,5%) idosos tiveram pneumonia por todas as causas no período, 61 (11,9%) foram internados, 26 (5%) evoluíram ao óbito por pneumonia e houve 96 (18,8%) óbitos por todas as causas. Não houve associação significativa entre vacinação com a PPV23 e o risco de pneumonia ou de óbito, porém houve associação significativa entre vacinação e hospitalização por pneumonia nesta primeira análise ($p = 0,045$), como mostrado no **Gráfico 1**

Não houve diferença quanto a gravidade da demência (CDR), funcionalidade (Katz) e presença de Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, antecedente de IAM ou AVE, entre o grupo vacinado ou não vacinado que foi hospitalizado. Entretanto, o grupo que foi internado era mais velho ($83,2 \pm 5,9$ versus $79,3 \pm 7,7$, $p < 0,01$) e havia mais indivíduos com Doença Pulmonar Crônica (21,4% versus 11,7%, $p < 0,01$). Não houve diferença significativa na análise multivariada entre vacinados e não vacinados para o desfecho diagnóstico e internação por pneumonia quando associamos as variáveis idade, CDR e DPC, ou seja, a associação entre vacinação e hospitalização por pneumonia se perdeu nesta segunda análise, que consta na **Tabela 2**.

Tabela 1- Características da população de acordo com o status vacinal para PPV23

CARACTERÍSTICAS	NÃO VACINADOS n = 273 (53,5%)	VACINADOS n = 237 (46,5%)	p VALOR
Idade Média	78,63 (±7,84)	81,08 (±7,08)	0,01
Gênero			0,41
Feminino	182 (66,6%)	149 (62,8%)	
Masculino	91 (33,3%)	88 (37,1%)	
Escolaridade			0,24
Analfabeto	89 (32,6%)	66 (27,8%)	
<=4 anos	134 (49,0%)	139 (58,6%)	
<=8 anos	25 (9,15%)	18 (7,59%)	
Segundo grau	13 (4,76%)	4 (1,68%)	
Terceiro grau	9 (3,29%)	0 (0%)	
Tipo de demência			0,85
Alzheimer	241 (88,2%)	208 (87,7%)	
Demência Mista	32 (11,7%)	29 (12,2%)	
Estágio da demência			0,27
CDR ^a I	138 (50,5%)	105 (44,3%)	
CDR II	85 (31,1%)	89 (37,5%)	
CDR III	47 (17,2%)	42 (17,7%)	
Diabetes	91 (33,3%)	66 (27,8%)	0,15
Hipertensão arterial	179 (65,5%)	158 (66,6%)	0,85
IAM/ AVE^b	80 (29,3%)	60 (25,3%)	0,32
Doença Pulmonar Crônica^c	15 (5,49%)	13 (5,48%)	0,97
Tabagismo^d	55 (20,1%)	56 (23,6%)	0,38
Abuso de álcool^e	47 (17,2%)	50 (21,0%)	0,30
Vacinados contra Influenza	164 (60,0%)	169 (71,3%)	0,01
ILPI^f	2 (0,73%)	10 (4,21%)	0,01
IMC^g			0,05
Baixo peso	42 (15,3%)	36 (15,1%)	
Peso normal	83 (30,4%)	87 (36,7%)	
Sobrepeso	48 (17,5%)	23 (9,70%)	
Obesidade	21 (7,69%)	9 (3,79%)	
ABVD^h			0,29
Dependente	19 (6,95%)	9 (3,79%)	
Independente	162 (59,3%)	159 (67,0%)	
MEEMⁱ: média no diagnóstico	14,3 (±4,90)	14,7 (± 5,28)	0,42
Doença ou condição imunossupressora^j	2 (0,73%)	2 (0,84%)	
Sintomas de delirium^k	26 (9,52%)	21 (8,86%)	0,87

^a CDR: Clinical Dementia Rating^b IAM/ AVE: antecedente de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico^c diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, asma persistente, fibrose^d Tabagismo atual ou recente (< 1 ano)^e Ingesta maior que duas latas de cerveja por dia atual ou no último ano^f Residente em instituição de Longa Permanência^g Índice de massa corporal para idosos^h Atividades Básicas de Vida Diária- Escala de Katzⁱ Mini Exame do Estado Mental^j Insuficiência renal crônica, câncer em tratamento, uso de corticosteroides em dose imunossupressora^k Agitação ou agressividade

Gráfico 1 – Número de casos de pneumonia por todas as causas, internação por pneumonia, óbito por pneumonia e óbito por todas as causas em relação ao status vacinal para PPV23

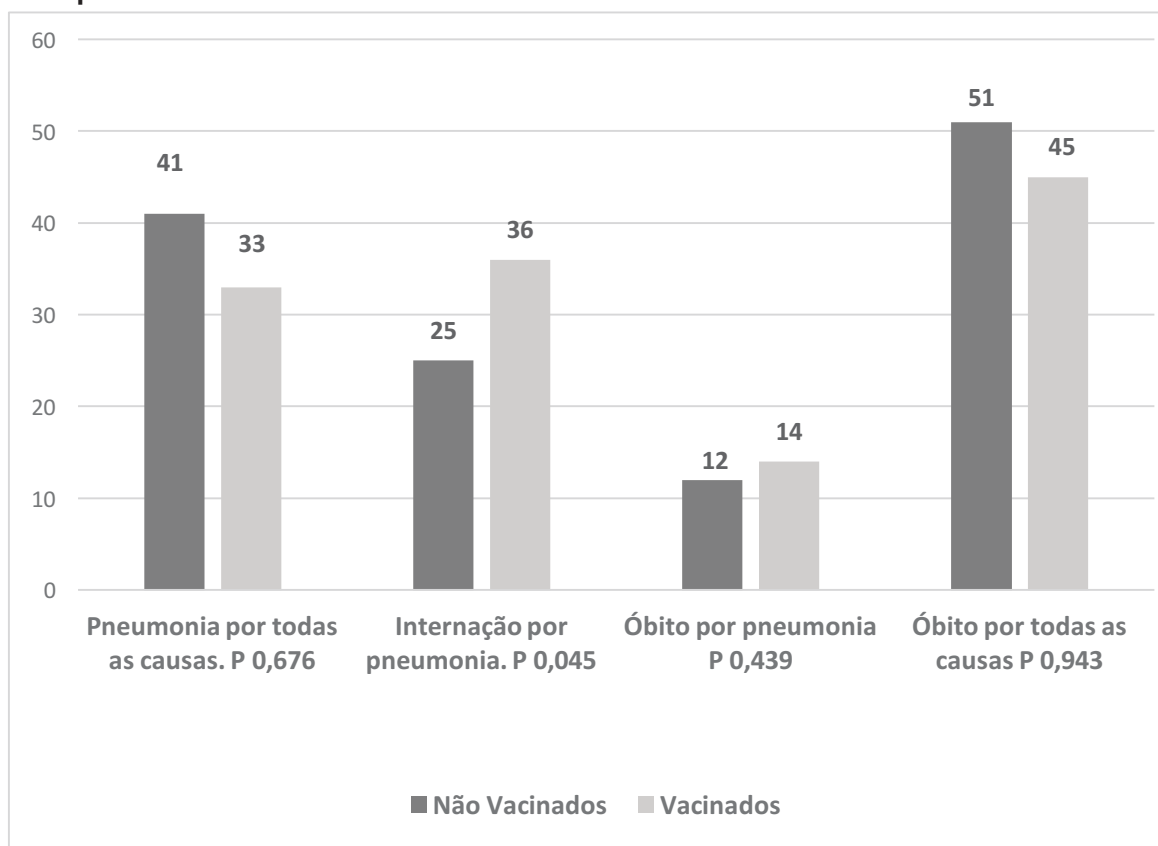


Tabela 2 – Análise multivariada para Internação por Pneumonia e Pneumonia entre vacinados PPV23 em relação aos não vacinados

<i>Modelos</i>	<i>Internação por Pneumonia</i>		<i>Pneumonia</i>	
	OR (IC95%)	p valor	OR (IC95%)	p valor
<i>Modelo 1</i> <i>PPV23</i>	1,734 (1,007; 2,985)	0,045	0,987 (0,548; 1,478)	0,676
<i>Modelo 2 =</i> <i>Modelo 1 + idade</i>	1,523 (0,876; 2,648)	0,136	0,788 (0,478; 1,309)	0,370
<i>Modelo 3 =</i> <i>Modelo 2 +DPC^a +CDR^b</i>	1,474 (0,841; 2,584)	0,175	0,778 (0,470; 1,297)	0,355

^a Doença Pulmonar Crônica (Asma, Fibrose Pulmonar, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)

^b Clinical Dementia Rating

7. DISCUSSÃO

Apesar da vacina antipneumocócica 23 existir há mais de 30 anos, pôde-se constatar que nem metade desta população havia sido vacinada. Como é uma vacina que necessita de pedido médico, não se sabe se a indicação dessa vacina é padronizada. Também observou-se que nenhum indivíduo havia sido vacinado com a antipneumocócica 13, muito provavelmente porque essa vacina só passou a ser fornecida gratuitamente e também com pedido médico em 2019.

Em 2013 uma metanálise de estudos randomizados realizada pela Cochrane também não encontrou evidência para o uso da PPV 23 em adultos para a prevenção de pneumonia comunitária.³⁶ Em 2014 a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) publicou as recomendações para o uso da PCV13 e PPV23 em adultos > 65 anos e refere que não haviam evidências consistentes sobre a eficácia da PPV23 isolada na prevenção de pneumonia comunitária em idosos.⁴⁰

A eficácia da vacina antipneumocócica 23 isolada, ou seja, não precedida pela PCV13, em prevenir pneumonia em idosos com Doença de Alzheimer ou Demência Mista ainda não está esclarecida. Um ensaio clínico randomizado realizado em ILPI do Japão publicado em 2010 teve uma amostra de 1100 idosos, destes 349 com doença cerebrovascular, houve redução da incidência de pneumonia pneumocócica por 1000/pessoa ano de 63,8% e de pneumonia por todas as causas de 44,8%.³³ Esse estudo aparece discrepante em várias metanálises e questiona-se se o tempo de seguimento não foi curto (26 meses), fazendo com que muitos casos de Doença Pneumocócica Invasiva tivessem sido diagnosticados como Pneumonia somente, o que faria com que a eficácia fosse maior.³² O estudo de coorte prospectivo CAPAMIS realizado na Espanha e publicado em 2014 somente demonstrou eficácia da vacina PPV23 no subgrupo de idosos que tomou a vacina há < de 5 anos com redução de

25% de pneumonia por todas as causas no grupo vacinado. Esse estudo teve uma amostra de 27204 indivíduos com > 60 anos, sendo 801 com demência.³⁴

Existem algumas hipóteses para que o presente estudo não tenha sido capaz de demonstrar associação entre a vacinação e a ocorrência de pneumonia: 1) o tempo do estudo pode ter sido pequeno, já que 39,2% foi vacinado há < de 2 anos; 2) falta de poder amostral, que embora representativo da região de Londrina, pode não ter atingido o tamanho suficiente para os desfechos desta pesquisa. Talvez houvesse associação significativa entre a vacinação e a ocorrência de pneumonia também se os pacientes tivessem tomado a PCV13 previamente a PPV23, porque existem evidências de que a imunogenicidade aumenta com a combinação das vacinas, principalmente nessa população em que a resposta imunológica é reduzida.^{41,42} O CAPITA, ensaio clínico randomizado publicado em 2015 envolvendo 84496 adultos com > 65 anos demonstrou eficácia da PCV 13 de 75% contra DPI, 45% em prevenir pneumonia pneumocócica bacterêmica e não bacterêmica, mas não evidenciou eficácia em prevenir pneumonia por todas as causas em idosos.^{42,43,44} Para esse estudo calculou-se um NNT de 1007, que foi reduzido a 634 (95%CI: 386-1,675) após redução de perdas de casos de pneumonia.⁴⁵

Houve uma associação pouco significativa entre a vacinação e internação por pneumonia, que desapareceu com o ajuste para idade, gravidade da demência (CDR) e diagnóstico de DPC. Apesar dos idosos que internaram serem mais velhos e com mais Doença Pulmonar Crônica, a análise multivariada não demonstrou aumento de risco para pneumonia ou internação por pneumonia quando comparados os vacinados e não vacinados para PPV23. Existem estudos que relatam aumento de alguns sorotipos do pneumococo não contemplados nas vacinas antipneumocócicas após a introdução das vacinas conjugadas 7 e 13 no calendário vacinal de crianças.⁴⁶ Nesse

sentido, estudo realizado na Inglaterra mostrou que houve redução na incidência de DPI causadas pelos sorotipos presentes na vacina PCV7 e PCV 13, porém aumentou a incidência de DPI pelos sorotipos 8, 12F e 9 N.⁴⁷ Outra possibilidade é a de que esta população, devido as condições socioeconômicas e de higiene oral, associada a presença de alterações de deglutição, tenham internado principalmente devido a pneumonia aspirativa, que teria outros agentes etiológicos envolvidos, como as enterobactérias gram negativas aeróbias e anaeróbias, portanto não teriam o benefício de terem sido vacinadas contra o pneumococo e disfagia não foi uma variável avaliada no presente estudo.⁴⁸

8. DESENVOLVIMENTO

Trabalhando em um ambulatório público de Alzheimer desde 2013, atendemos pacientes encaminhados por médicos das Unidades Básicas de Saúde e nos perguntamos o porquê de tantos pacientes com > 60 anos ainda não vacinados com a PPV 23, que é fornecida gratuitamente, necessitando somente de pedido médico. Desde então prescrevemos essa vacina e questionamos se ela estaria realmente reduzindo a incidência de pneumonia nos nossos pacientes, haja visto que esta é a principal causa de óbito em pacientes com demência. Associada a vacina contra Influenza, que atingiu quase 90% de cobertura em Londrina, sempre tivemos a impressão que os pacientes estavam apresentando menos pneumonia. Porém, percebemos através desta pesquisa que a causa da pneumonia nestes pacientes é multifatorial: desde desnutrição, baixa imunidade, alterações do reflexo de tosse, disfagia, até saúde bucal precária. Portanto, vacinar é fundamental, mas é somente uma das ações necessárias para combater esta importante causa de óbito e morbidade nesta população.

9. CONCLUSÃO

A pneumonia é a principal causa de óbito em pacientes com Doença de Alzheimer e Demência Mista. Não houve associação significativa entre diagnóstico, internação ou óbito por pneumonia e vacinação com PPV23, o que nos leva a pensar que a vacinação é apenas uma das medidas necessárias para reduzir a incidência de pneumonia nessa população. Existem evidências de que a vacina antipneumocócica 23 é eficiente na prevenção da doença pneumocócica invasiva e parece ser menos eficiente na prevenção de pneumonia por todas as causas em idosos com doenças crônicas quando realizada isoladamente. Sabe-se que a vacinação prévia com a antipneumocócica 13 aumenta a imunogenicidade e a baixa cobertura vacinal pela PCV13 pode ter impedido a proteção pela PPV23, o que indica que futuros estudos devem buscar compreender melhor esta interação de efeito. Além disso, uma amostra com maior cobertura vacinal também poderia favorecer a PPV23 na prevenção da pneumonia. Todo cidadão e principalmente o médico, deve estar ciente da indicação e necessidade da prescrição dessas vacinas, principalmente nesta população que além da demência convive com múltiplas comorbidades e fatores de risco para pneumonia. Portanto, estudos que explorem as etiologias da pneumonia em idosos com doença neurodegenerativa e que incluam o maior número de eventos através de diagnósticos mais acurados são necessários.

10. REFERÊNCIAS

1. WILLAERT, D ; VERHASSELT,Y, World atlas of ageing. **World Health Organization Centre for Health Development**, Kobe, Japan. 1998
2. IBGE. Censo Demográfico. 2017. <<http://www.agenciadenoticias.ibge.gov.br>> (acesso em 18 de outubro de 2019)
3. ALZHEIMER'S ASSOCIATION REPORT. Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia** 15. 2019
4. 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**, 18:88-106, 2019.
5. BURLÁ, C., CAMARANO, A. A., KANSO, S., FERNANDES, D., NUNES, R. A perspective overview of dementia in Brazil: a demographic approach. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 2949-2956, 2013.
6. APOSTOLOVA, L.G. Alzheimer disease. **Continuum: Lifelong Learning in Neurology**, v. 22, n. 2 Dementia, p. 419, 2016.
7. GRINBERG, L. T., NITRINI, R., SUEMOTO, C. K., DE LUCENA FERRETTI-REBUSTINI, R. E., FARFEL, J. M., OLIVEIRA, K. C. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. **Clinics**, v. 68, n. 8, p. 1140-1145, 2013.
8. ATRI, A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. **Medical Clinics**, v. 103, n. 2, p. 263-293, 2019.
9. TEIXEIRA, A. L.; CARAMELLI, P. **Neurologia Cognitiva e do Comportamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.
10. GATZ, M., REYNOLDS, C. A., FRATIGLIONI, L., JOHANSSON, B., MORTIMER, J. A., BERG, S. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 168-174, 2006.

11. DUBAL, D. B.; ROGINE, C. Apolipoprotein ε4 and Risk Factors for Alzheimer Disease—Let's Talk About Sex. **JAMA neurology**, v. 74, n. 10, p. 1167-1168, 2017.
12. SHOKOUHI, S et al. In Vivo Network Models Highlight Sex-Specific Differences in the Spread of Tau Pathology across Brain Regions. (Funded by the U.S. National Institutes of Health) 2019
13. FARRER, L. A., O'SULLIVAN, D. M., CUPPLES, L. A., GROWDON, J.H., MYERS, R. H. Assessment of genetic risk for Alzheimer's disease among first-degree relatives. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 25, n. 5, p. 485-493, 1989.
14. BERGEM, A.L.M; ENGEDAL, K.; KRINGLEN, E. The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia: a twin study. **Archives of General Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 264-270, 1997.
15. FARRER, L. A., CUPPLES, L. A., HAINES, J. L., HYMAN, B., KUKULL, W. A., MAYEUX, R. et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. **JAMA**, v. 278, n. 16, p. 1349-1356, 1997.
16. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (GREAT BRITAIN). Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease: Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111. **National Institute for Health and Clinical Excellence**, 2011.
17. FREITAS, E. V.,PY, L. Pneumonias. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2016
18. HEUN, R., SCHOEPP, D., POTLURI, R., NATALWALA, A. Alzheimer's disease and co-morbidity: increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. **European Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 40-48, 2013.
19. MANABE,T., FUJIKURA, Y., MIZUKAMI, K., AKATSU, H., KUDO, K . Pneumonia-associated death in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** 14(3): e0213825, 2019.
20. WHO. The top 10 causes of death. 24 de Maio de 2018. <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
21. HENIG, O., KAYE, K. S. Bacterial Pneumonia in Older Adults. **Infect Dis Clin N Am** 31, 689-713, 2017

22. WADA, H., NAKAJOH, K., SATOH-NAKAGAWA, T., SUZUKI, T., OHRUI, T., ARAI, H. et al. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. **Gerontology**, v. 47, n. 5, p. 271-276, 2001.
23. DE AMORIM CORRÊA, R., COSTA, A. N. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 405-423, 2018.
24. MANDELL, L. A.; NIEDERMAN, M. S. Aspiration pneumonia. **N Engl J Med**, v. 380, n. 7, p. 651-663, 2019.
25. HEO J. Y., SONG, J. Y., NOH, J. Y., CHOI, M. J., YOON, J. G., LEE, S. N. et al. Effects of influenza immunization on pneumonia in the elderly. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 14, n. 3, p. 744-749, 2018.
26. CONITEC. Vacina pneumocócica conjugada 13-valente contra doenças pneumocócicas em pacientes de risco. **Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia**, 2019. <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vacina_Pneumococica_Conjugada_13valente.pdf> (acesso em 16 de outubro de 2019).
27. KYAW, M. H., CLARKE, S., EDWARDS, G. F. S., JONES, I. G., & CAMPBELL, H. Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies. **Epidemiology & Infection**, v. 125, n. 3, p. 561-572, 2000.
28. AUSTRIAN, R. Pneumococcal vaccine: development and prospects. **The American Journal of Medicine**, v. 67, n. 4, p. 547-549, 1979.
29. RILEY, I. D., ANDREWS, M., HOWARD, R., TARR, P. I., PFEIFFER, M., CHALLANDS, P. et al. Immunization with a polyvalent pneumococcal vaccine: reduction of adult respiratory mortality in a New Guinea Highlands community. **The Lancet**, v. 309, n. 8026, p. 1338-1341, 1977.
30. ROSEN, J. B., THOMAS, A. R., LEXAU, C. A., REINGOLD, A., HADLER, J. L., HARRISON, L. H. et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 2, p. 137-143, 2011.
31. SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. Vacinas pneumocócicas conjugadas. **VACCINE SAFETY NET (VSN)**. <<https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis?start=20>> (acesso em: 16 de

outubro de 2019).

32. FALKENHORST, G., REMSCHMIDT, C., HARDER, T., HUMMERS-PRADIER, E., WICHMANN, O., BOGDAN, C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0169368, 2017.
33. MARUYAMA, T., TAGUCHI, O., NIEDERMAN, M. S., MORSER, J., KOBAYASHI, H., KOBAYASHI, T. et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. **BMJ**, v. 340, p. c1004, 2010.
34. OCHOA-GONDAR, O., VILA-CORCOLES, A., RODRIGUEZ-BLANCO, T., GOMEZ-BERTOMEU, F., FIGUEROLA-MASSANA, E., RAGA-LURIA, X. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 7, p. 909-917, 2014.
35. MOBERLEY, S., HOLDEN, J., TATHAM, D. P., & ANDREWNS, R. M.. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 1, 2013.
36. HUSS, A., SCOTT, P., STUCK, A. E., TROTTER, C., & EGGER, M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. **CMAJ**, v. 180, n. 1, p. 48-58, 2009.
37. JACKSON, L. A., NEUZIL, K. M., YU, O., BENSON, P., BARLOW, W. E., ADAMS, A. L et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. **N Engl J Med**, v. 348, n. 18, p. 1747-1755, 2003.
38. DATA, S. U. S. Ministério da Saúde-Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). **Taxa de mortalidade por ano processamento segundo lista de morbidade CID-10.[Internet]. Brasil**, 2015.
39. MMCKHANN, G. M., KNOPMAN, D. S., CHERTKOW, H., HYMAN, B. T., JACK Jr, C. R., KAWAS, C. H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia**, v. 7, n. 3, p. 263-269, 2011.
40. TOMCZYK, S., BENNETT, N. M., STOECKER, C., GIERKE, R., MOORE, M. R., WHITNEY, C. G et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent

pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

MMWR. Morbidity and mortality weekly report, v. 63, n. 37, p. 822, 2014.

41. SCHIFFNER-ROHE, J., WITT, A., HEMMERLING, J., VON EIFF, C., & LEVERKUS, F. W. Efficacy of PPV23 in preventing pneumococcal pneumonia in adults at increased Risk—A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146338, 2016.

42. JACKSON, L. A., GURTMAN, A., VAN CLEEFF, M., JANSEN, K. U., JAYAWARDENE, D., DEVLIN, C. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. **Vaccine**, v. 31, n. 35, p. 3577-3584, 2013.

43. JACKSON, L. A., GURTMAN, A., RICE, K., PAUKSENS, K., GREENBERG, R. N., JONES, T. R. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. **Vaccine**, v. 31, n. 35, p. 3585-3593, 2013.

44. BONTEN, M. J., HUIJTS, S. M., BOLKENBAAS, M., WEBBER, C., PATTERSON, S., GAULT, S., et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. **N Engl J Med**, v. 372, n. 12, p. 1114-1125, 2015.

45. VAN WERKHOVEN, C. H., HUIJTS, S. M., PALING, F. P., & BONTEN, M. J. The scrutiny of identifying community-acquired pneumonia episodes quantified bias in absolute effect estimation in a population-based pneumococcal vaccination trial. **Journal of clinical epidemiology**, v. 69, p. 185-192, 2016.

46. ROSEN, Jennifer B. et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 2, p. 137-143, 2011.

47. LADHANI, S. N., COLLINS, S., DJENNAD, A., SHEPPARD, C. L., BORROW, R., FRY, N. K. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 4, p. 441-451, 2018.

48. LONGO, D. L. Aspiration Pneumonia. **N Engl J Med**, v. 380, p. 651-63, 2019

10. ARTIGO

The 23-Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) in an Alzheimer's community from the South of Brazil

Lindsey Mitie Nakakogue¹, Beatriz Chiquito Sacchi², Ivana de Oliveira Cotrim³, Vitória Karoline Justino dos Santos⁴, Cristina Pellegrino Baena⁵

¹ Medicine teacher, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, Brazil.

^{2,3,4} Students of Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Londrina, Brazil.

⁵ PhD Pós-Graduação de Ciências da Saúde Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Brazil;

Corresponding author and requests for reprints: Lindsey Mitie Nakakogue. Pós Graduação em Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Rua Imaculada Conceição, 1155 – Parque Tecnológico 06, Paraná – Brazil. CEP: 80.215-901. Tel: +55 41 32712285. Email: lindsey_nakakogue@hotmail.com

Key words: 23-pneumococcal polysaccharide vaccine, Alzheimer's disease, pneumonia.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Pneumonia is the leading cause of death in patients with dementia. This study aims to analyze the role of the pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) on preventing community pneumonia in Alzheimer's Disease and Mixed Dementia patients. **METHODS:** Data on the characteristics of the patients were collected at a public outpatient clinic in a city from the South of Brazil, from January 1, 2015 to December 31, 2018. Vaccinated and non-vaccinated patients were compared for the following outcomes: diagnosis, hospitalization and death from pneumonia or all causes. **RESULTS:** From 510 patients, 237 (46.5%) was vaccinated with PPV23 and 74 (14.5%) had all-cause pneumonia. There was no significant association between PPV23 vaccination and the risk of pneumonia or death. **DISCUSSION:** The main etiologic agent of pneumonia in dementia patients could be different from the general population. **CONCLUSION:** We found no association between PPV23 and pneumonia or death in dementia patients.

INTRODUCTION:

Pneumococcal disease is a worldwide public health problem aggravated by increased pneumococcal resistance to essential antibiotics and the ease with which resistant serotypes progressively spread throughout the world [1]. According to the World Health Organization (WHO), pneumonia and other respiratory infections are the 4th cause of death worldwide and dementias are the 5th cause, and together they accounted for almost 5 million deaths in 2016 [2].

In addition to pneumonia being the leading cause of death in patients with dementia, with each infectious event or hospitalization these individuals decline cognitively and functionally, resulting in even greater decline of autonomy and functionality [3]. The efficacy of PPV23 in the elderly varies in studies, from 45-73% against invasive

pneumococcal disease (meningitis, bacteremic pneumonia), between 48-64% against community pneumococcal pneumonia, and between 25-44.8% against all causes of pneumonia [4,5,6]. Studies have shown that efficacy is lower in the elderly and 5-year revaccination is recommended [6]. However, many studies have failed to demonstrate efficacy in the elderly with chronic diseases [7,8,9]. A meta-analysis of randomized clinical trials published in 2016 pointed to several studies that have not shown PPV23 to be effective in preventing all-cause community-acquired pneumonia in the elderly and found only one study in Japan of institutionalized older adults that showed vaccine efficacy [5].

On the other hand, The Global Burden Disease Study showed that there were 43.8 million individuals with dementia in the world in 2016, an increase of 20.2 million over 1990 [10] and even though WHO recommends PPV23 for all people over 60 years of age, the importance of this vaccine exclusively on elderly people with Alzheimer's Disease or Mixed Dementia has not been evaluated in studies to date. [11]

Therefore, knowing the impact of vaccination on pneumonia prevention in this elderly population with dementia is important in order to help reduce morbidity and mortality from this disease.

METHODS:

This is a retrospective study of all individuals older than 60 years with the diagnosis of Alzheimer's Disease or Mixed Dementia according to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of the Brazilian Ministry of Health (2017) based on the National Institute of Aging and Alzheimer's Association recommendations [12] cared at the Alzheimer Outpatient Clinic in Londrina, from January 1, 2015 to December 31, 2018. Information on gender, age, education, institutionalization, vaccination with PPV23,

PCV13, Influenza and year of vaccination; diagnosis of AD or MD; severity of dementia by Clinical Dementia Rating (CDR), Mini Mental State Examination (MMSE) at the first consultation, 2017 and 2018; Katz Index for Daily Living Activities in 2017 and 2018; Body Mass Index (BMI) in the diagnosis, diagnosis of Chronic Lung Disease, current or recent smoking (last year), current or recent alcohol abuse (drink more than two cans of beer a day), presence of immunosuppressive condition (dialytic chronic kidney disease, cancer being treated, use of immunosuppressive dose corticosteroids such as prednisone >1mg/kg daily, diagnosis of HIV, splenectomies), if there were symptoms of delirium (agitation, aggressiveness), diagnosis of Hypertension, Diabetes Mellitus, history of Acute Myocardial Infarction and Stroke were extracted from electronic records. Outcomes of interest were: diagnosis, hospitalization or death from pneumonia or all causes. The diagnosis of pneumonia was cough plus one of the following symptoms: dyspnea, chest pain or sputum; focal findings on chest physical examination and laboratory exams (CBC with leukocytosis) or chest x-ray with suggestive image, without identifying the etiological agent. The information was obtained by reviewing the electronic medical records of these patients and by telephone interview with the patient's caregivers. The cause of death was verified by telephone contact with the caregiver and information on the death certificates. Data collection was only carried out after approval by the Research Ethics Committee (CAAE 09535119.7.0000.0020).

Means were compared between groups by Student's T test and the proportions by Fisher's exact test. Logistic regression models were created to test the association between vaccination and outcomes, with adjustment for confounding factors (diagnosis of Chronic Lung Disease, age and severity of dementia by CDR). We used the statistical package SPSS and the significance level set at 5%.

RESULTS:

The sample consisted of 510 elderly patients, 65% female, 53.5% with 1-4 years of education. The predominant age group was 80-89 years (47.3%) and the elderly who were vaccinated were older (81.08 ± 7.08 versus 78.63 ± 7.84 , $p = 0.01$). Of these, 88% had a diagnosis of AD and most were CDR I (47%), i.e. mild dementia. Less than half (46.5%) were vaccinated with PPV23, the majority for less than 5 years (98.8%) and 39.8% for less than 2 years. No individual was vaccinated with PCV13. A minority lived in nursing homes (2.4%), but being institutionalized favored vaccination ($p = 0.01$). Most were vaccinated against Influenza in 2018 (65.3%) and it was associated with PPV23 vaccination ($p = 0.01$). Few had Chronic Lung Disease (5.5%) and smokers represented 21.8% and 19% had a history of alcohol abuse. A total of 27.5% had a medical history of stroke or acute myocardial infarction and 30.8% were diabetic. Less than 1% had some disease or factor for immunosuppression. One third was eutrophic according to BMI (33.3%). There was no association between vaccination and worse cognitive performance (MMSE), functionality (ABVD) or delirium symptoms. Except for age, Influenza vaccination and institutionalization, there was no significant difference between the characteristics of the vaccinated and unvaccinated group. These features are arranged in the **Table 1**. A total of 74 (14.5%) of the elderly had all-cause pneumonia in the studied period, 61 (11.9%) were hospitalized, 26 (5%) died from pneumonia and 96 (18.8%) died from all causes. There was no significant association between vaccination with PPV23 and pneumonia diagnosis or death. There was significant association between vaccination and hospitalization for pneumonia in this first analysis ($p = 0.045$), as shown in **Figure1**, and no difference in severity of dementia between the vaccinated or unvaccinated group who had been hospitalized. However, the hospitalized group was older (83.2 ± 5.9 versus 79.3 ± 7.7 , $p < 0.01$) and

there were more individuals with Chronic Lung Disease (21.4% versus 11.7%, $p < 0.01$). There was no significant difference in the multivariate analysis between vaccinated and unvaccinated for the diagnostic outcome and hospitalization for pneumonia when we controlled for age, CDR and Chronic Lung Disease, i.e., the association between vaccination and hospitalization for pneumonia was lost in this second analysis, as shown in **Table 2**.

DISCUSSION:

This retrospective study portrays the reality of an elderly population attended at a Brazilian public outpatient clinic. Although the PPV23 has existed for over 30 years, it was found that not even half of this population had been vaccinated. Since this vaccine requires a physician prescription, it is assumed that doctors should be better informed about the indications. It was also observed that no individual had been vaccinated with PCV13, most likely because this vaccine was only very recently being provided free of charge in Brazil (2019).

In 2014 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) published recommendations for the use of PCV13 and PPV23 in adults > 65 years and reported that there was no consistent evidence on the effectiveness of PPV23 alone in preventing community pneumonia in the elderly [13].

The efficacy of isolated pneumococcal 23 vaccine in preventing pneumonia in the elderly with Alzheimer's disease or mixed dementia is yet to be proven. In a randomized clinical trial conducted in Japan's nursing home published in 2010 in a sample of 1,100 elderly, of these 349 with cerebrovascular disease, there was a 63.8% reduction in the incidence of pneumococcal pneumonia per 1000 / person year and 44.8% reduction of all-cause pneumonia [5]. The prospective CAPAMIS cohort study

conducted in Spain and published in 2014 only demonstrated efficacy of the PPV23 vaccine in the subgroup of older people who received the vaccine in a time shorter than the previous 5 years with a 25% reduction in pneumonia for all causes in the vaccinated group. This study had a sample of 27204 individuals > 60 years old, 801 with dementia [6].

There are some hypotheses why the present study could not demonstrate an association between vaccination and the occurrence of pneumonia, one of which is that the study time period wasn't long enough (39.2% were vaccinated in a period shorter than the previous two years). We cannot infer whether the results would remain negative if the patients had taken the PCV13 prior to PPV23, because there is evidence that immunogenicity increases, especially in this population where the immune response is reduced [14,15]. The CAPITA study, a randomized clinical trial published in 2015 involving 84496 adults older than 65 years of age showed 75% efficacy of PCV 13 against IPD and 45% efficacy in preventing bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia, but showed no efficacy in preventing all-cause pneumonia in the elderly [16]. Subsequently, in this study, a NNT of 634 (95% CI: 386-1.675) was calculated [17].

There was a significant association between vaccination and pneumonia hospitalization, which could not be verified after adjusting for age and the severity of dementia. There are studies reporting increases in some pneumococcal serotypes not contemplated in pneumococcal vaccines following the introduction of PCV7 and PCV 13, in the childhood vaccination schedule [18]. A study conducted in England showed that there was a reduction in the incidence of IPD caused by serotypes present in PCV7 and PCV 13, but increased the incidence of IPD by serotypes 8, 12F and 9 N

[19]. Another possibility is that this population, due to socioeconomic conditions and oral hygiene, associated with the presence of swallowing disorders, were hospitalized mainly due to aspiration pneumonia, which would have other etiological agents involved, such as aerobic and anaerobic gram negative enterobacteria [20,21].

Our study showed limitations such as the underdiagnosis of subclinical cases or other potential benefits from the PPV23 as a prevention of meningitis and bacteremic pneumonia.

On the other hand, our study also showed positive initiative, for so far as is known, it is the first study that evaluates vaccination with PPV23 in elderly population diagnosed with Alzheimer's and mixed dementia.

CONCLUSION:

Pneumonia is the leading cause of death in patients with Alzheimer's Disease and Mixed Dementia. The data from this study was not able to demonstrate an association between vaccination with PPV23 and prevention of all-cause community pneumonia. Future studies should explore the causes, contributing factors and impact of pneumonia prevention in this elderly population with dementia.

ACKNOWLEDGEMENTS:

We would like to thank all the employees of the Policlínica Municipal de Londrina who helped us during the research and also to all patients and their caregivers who agreed to participate in the study.

REFERENCES:

- [1] Kyam, M. H., Clarke, S., Edwards, G. F. S., Jones, I. G., Campbell, H. Serotypes/groups distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates: implications for vaccine strategies. *Epidemiol Infect* 2000, v. 125, n. 3, p. 561-572.
- [2] WHO. The top 10 causes of death. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>" <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed on October 18, 2019)
- [3] Apostolova, L.G. Alzheimer disease. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, v. 22, n. 2. Dementia 2016, p. 419.
- [4] Falkenhorst, G., Remschmidt, C., Harder, T., Hummers-Pradier, E., Wichmann, O., Bogdan, C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017, v. 12, n. 1, p. e0169368.
- [5] Maruyama, T., Taguchi, O., Niederman, M. S., Morser, J., Kobayashi, H., Kobayashi, T. et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial. *BMJ* 2010, v. 340, p. c1004.
- [6] Ochoa-Gondar, O., Vila-Corcoles, A., Rodriguez-Blanco, T., Gomez-Bertomeu, F., Figuerola-Massana, E., Raga-Luria, X. et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin*

Infect Dis 2014, v. 58, n. 7, p. 909-917.

[7] Moberley, S., Holden, J., Tatham, D. P., Andrews, R. M.. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Db Syst Rev 2013, n. 1.

[8] Huss, A., Scott, P., Stuck, A. E., Trotter, C., Egger, M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ 2009, v. 180, n. 1, p. 48-58.

[9] Jackson, L. A., Neuzil, K. M., Yu, O., Benson, P., Barlow, W. E., Adams, A. L et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. New Engl J Med 2003, v. 348, n. 18, p. 1747-1755.

[10] 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.

[11] Atri, A. The Alzheimer's disease clinical spectrum: diagnosis and management. Med Clin N Am 2019, v. 103, n. 2, p. 263-293.

[12] Mmckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack Jr, C. R., Kawas, C. H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011, v. 7, n. 3, p. 263-269.

[13] Tomczyk, S., Bennett, N. M., Stoecker, C., Gierke, R., Moore, M. R., Whitney, C. G. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).

MMWR 2014, v. 63, n. 37, p. 822.

[14] Jackson, L. A., Gurtman, A., Van Cleeff, M., Jansen, K. U., Jayawardene, D., Devlin, C. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013, v. 31, n. 35, p. 3577-3584.

[15] Jackson, L. A., Gurtman, A., Rice, K., Pauksens, K., Greenberg, R. N., Jones, T. R. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2013, v. 31, n. 35, p. 3585- 3593.

[16] Bonten, M. J., Huijts, S. M., Bolkenbaas, M., Webber, C., Patterson, S., Gault, S., et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New Engl J Med* 2015, v. 372, n. 12, p. 1114-1125.

[17] Van Werkhoven, C. H., Huijts, S. M., Paling, F. P., Bonten, M. J. The scrutiny of identifying community-acquired pneumonia episodes quantified bias in absolute effect estimation in a population-based pneumococcal vaccination trial. *J Clin Epidemiol* 2016, v. 69, p. 185-192.

[18] Rosen, J. B. et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2011, v. 53, n. 2, p. 137-143.

[19] Ladhani, S. N., Collins, S., Djennad, A., Sheppard, C. L., Borrow, R., Fry, N. K. et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study.

Lancet Infect Dis 2018, v. 18, n. 4, p. 441- 451.

[20] Wada, H., Nakajoh, K., Satoh-Nakagawa, T., Suzuki, T., Ohrui, T., Arai, H. et al.
Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. Gerontology
2001, v. 47, n. 5, p. 271-276.

[21] Longo, D. L. Aspiration Pneumonia. New Engl J Med 2019, v. 380, p. 651-63.

Table 1- Population characteristics according to vaccination status for PPV23

CHARACTERISTICS	NOT VACCINATED n = 273 (53.5%)	VACCINATED n = 237 (46.5%)	p VALUE
Middle ages	78.63 (± 7.846)	81.08 (± 7.088)	0.01
Genre			0.41
Female	182 (66.6%)	149 (62.8%)	
Male	91 (33.3%)	88 (37.1%)	
Schooling			
Illiterate	89 (32.6%)	66 (27.8%)	
<=4 years	134 (49.0%)	139 (58.6%)	
<=8 years	25 (9.15%)	18 (7.59%)	>0.24
High School	13 (4.76%)	4 (1.68%)	
College	9 (3.29%)	0 (0%)	
Dementia type			
Alzheimer	241 (88.2%)	208 (87.7%)	0.85
Mixed Dementia	32 (11.7%)	29 (12.2%)	
Dementia Stage			
CDR ^a I	138 (50.5%)	105 (44.3%)	0.27
CDR II	85 (31.1%)	89 (37.5%)	
CDR III	47 (17.2%)	42 (17.7%)	
Diabetes	91 (33.3%)	66 (27.8%)	0.15
Hypertension	179 (65.5%)	158 (66.6%)	0.85
Heart Attack/Stroke^b	80 (29.3%)	60 (25.3%)	0.32
Chronic Lung Disease^c	15 (5.49%)	13 (5.48%)	0.97
Smoking^d	55 (20.1%)	56 (23.6%)	0.38
Alcohol abuse^e	47 (17.2%)	50 (21.0%)	0.30
Influenza Vaccine	164 (60.0%)	169 (71.3%)	0.01
Nursing Home^f	2 (0.73%)	10 (4.21%)	0.01
BMI^g			
Low weight	42 (15.3%)	36 (15.1%)	0.05
Normal weight	83 (30.4%)	87 (36.7%)	
Overweight	48 (17.5%)	23 (9.70%)	
Obesity	21 (7.69%)	9 (3.79%)	
Katz^h			0.29
Dependent	19 (6.95%)	9 (3.79%)	
Independent	162 (59.3%)	159 (67.0%)	
MMSEⁱ: mean at diagnosis	14.33 (± 4.903)	14.7 (± 5.285)	0.42
Immunosuppressive condition^j	2 (0.73%)	2 (0.84%)	
Delirium symptoms^k	26 (9.52%)	21 (8.86%)	0.87

^a CDR: Clinical Dementia Rating

^b History of myocardial infarction or stroke

^c Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Asthma, Pulmonary fibrosis

^d Current or recent smoking (< 1 year)

^e Current or recent use of more than two cans of beer a day

^f Living in a nursing home

^g Body Mass Index for elderly

^h Katz Scale- Basic Activities of Daily Living

ⁱ Mini -Mental State Exam

^j Dialytic chronic kidney disease, cancer being treated, use of immunosuppressive dose corticosteroids, diagnosis of HIV, splenectomized

^k Agitation, aggressiveness

Figure 1 - Number of cases of all-cause pneumonia, pneumonia hospitalization, death from pneumonia, and all-cause death in relation to PPV23 vaccination status

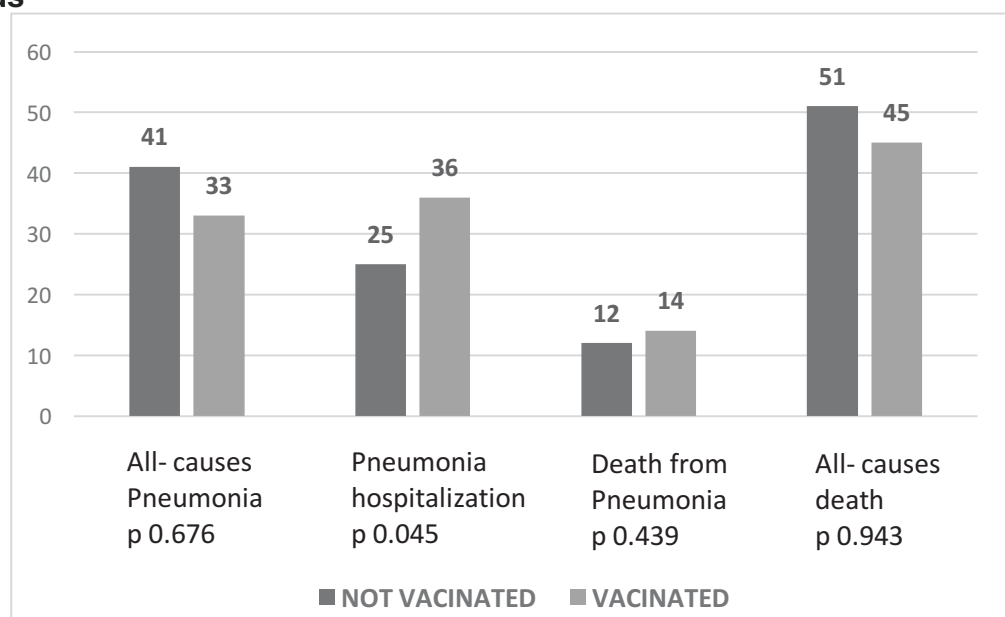


Table 2 – Multivariate analysis for pneumonia and pneumonia hospitalization between vaccinated compared to non-vaccinated PPV23

	<i>Pneumonia hospitalization</i>		<i>Pneumonia</i>	
<i>Models</i>	OR (IC95%)	p valor	OR (IC95%)	p valor
<i>Model 1</i> <i>PPV23</i>	1.734 (1.007; 2.985)	0.045	0.987 (0.548; 1.478)	0.676
<i>Model 2 =</i> <i>Model 1 + age</i>	1.523 (0.876; 2.648)	0.136	0.788 (0.478; 1.309)	0.370
<i>Model 3 =</i> <i>Model 2 + CDR^a +CLD^b</i>	1.474 (0.841; 2.584)	0.175	0.778 (0.470; 1.297)	0.355

^a Clinical Dementia Rating
Asthma, Pulmonary fibrosis)

^b Chronic Lung Disease (Chronic Obstructive Pulmonary Disease ,

