



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CARACTERIZAÇÃO DA ANTIBIOTERAPIA NO IDOSO

Trabalho submetido por
Maria Ana Martins Mole
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CARACTERIZAÇÃO DA ANTIBIOTERAPIA NO IDOSO

Trabalho submetido por
Maria Ana Martins Mole
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva

fevereiro de 2020

Agradecimentos

Aos meus pais, por todo o amor e apoio incondicional, por me proporcionarem sempre o melhor e nunca deixarem de acreditar em mim. À minha irmã, pelo entusiasmo, por me fazer ver as coisas com mais leveza e por ter sempre uma palavra amiga.

À minha segunda família, os meus amigos, que acompanharam o meu percurso e sempre estiveram do meu lado. Espero que continuemos a partilhar bons momentos e que a nossa amizade continue a crescer.

Ao Ricardo pelo amor, por acreditar sempre em mim e por me incentivar a seguir os meus sonhos.

Por último, não poderia deixar de agradecer à minha orientadora, Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva, por toda a compreensão, paciência, ajuda e disponibilidade demonstradas ao longo do meu percurso e na realização deste trabalho.

Resumo

A nível mundial, verifica-se um aumento da população idosa, devido à crescente esperança de vida e à diminuição da taxa de natalidade. Associada à idade avançada, diversas alterações, tanto a nível fisiológico, como psicológico e social ocorrem no idoso.

As modificações derivadas do envelhecimento contribuem para o desenvolvimento e aparecimento de comorbilidades, bem como para o aumento do número de medicamentos consumidos. Em virtude destas alterações, o doente geriátrico apresenta-se como um indivíduo complexo. A resposta farmacocinética/farmacodinâmica dos fármacos pode-se encontrar alterada, contribuindo para um risco superior de reações adversas e interações medicamentosas quando comparada com a população mais jovem. Adicionalmente, a necessidade de realizar antibioterapia é superior devido à maior suscetibilidade a infeções nesta faixa etária.

A instituição da terapêutica antibiótica no idoso é um processo complexo. O diagnóstico, a presença de múltiplas patologias e diversas medicações, as alterações naturais do envelhecimento e o maior risco de desenvolvimento de resistências são fatores que contribuem para aumentar a dificuldade no processo de decisão. Assim, a gestão da terapêutica antibiótica no idoso deve contemplar inúmeros fatores, baseando-se no perfil individual de cada doente, garantindo a efetividade e a segurança do tratamento, de modo a prevenir futuras complicações.

Palavras-chave: envelhecimento; antibioterapia; idoso; infeções bacterianas

Abstract

Globally, the elderly population is increasing due to the rising life expectancy and declining birth rates. Associated with advanced age, several changes, both physiological, psychological and social occur in the elderly.

Modifications derived from aging contribute to the development of comorbidities, as well as to the increase in the number of drugs consumed. Due to these changes, the geriatric patient is presented as a complex individual. The pharmacokinetic/pharmacodynamic response of drugs may be altered, contributing to a higher risk of adverse reactions and drug interactions compared to the younger population. Additionally, the need for antibiotic therapy is higher due to greater susceptibility to infections in this age group.

The institution of antibiotic therapy in the elderly is a challenging process due to the difficulty in diagnosis, the presence of multiple pathologies and polipharmacy, the natural changes in aging and the increased risk of resistance development. Thus, the management of antibiotic therapy in the elderly should consider multiple factors, based on the individual profile of each patient, ensuring the effectiveness and safety of treatment, in order to prevent future complications.

Keywords: aging; antibiotic therapy; elderly; bacterial infections

Índice Geral

Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas	6
Índice de Abreviaturas.....	7
1. Introdução	8
2. O Envelhecimento.....	10
2.1. Fragilidade	12
2.2. Sarcopenia	13
2.3. Alterações fisiológicas.....	13
2.3.1. Sistema cardiovascular	14
2.3.2. Sistema respiratório	14
2.3.3. Sistema neurológico	15
2.3.4. Sistema renal	16
2.3.5. Sistema imunológico e hematológico.....	17
2.3.6. Sistema hepático	18
2.3.7. Sistema gastrointestinal	18
2.4. Envelhecimento Saudável	19
3. O doente geriátrico	21
3.1. Alterações farmacocinéticas	22
3.1.1. Absorção.....	22
3.1.2. Distribuição	23
3.1.3. Metabolização.....	24
3.1.4. Excreção	25
3.2. Farmacodinâmica	26
3.3. Princípios de prescrição no idoso e polifarmácia	27
4. Antibioterapia no idoso	31
4.1. Principais infeções	32
4.1.1. Infeções do trato respiratório.....	32

4.1.2. Infecções do trato urinário.....	34
4.1.3. Infecções da pele e tecidos moles.....	36
4.1.4. Infecções da corrente sanguínea.....	38
4.1.5. Infecções por Clostridium difficile	40
4.2. Seleção e adequação da antibioterapia no idoso.....	42
4.2.1. Diagnóstico.....	42
4.2.2. Alterações na farmacocinética dos antibióticos.....	44
4.2.3. Reações adversas medicamentosas.....	48
4.2.4. Interações medicamentosas com antibióticos.....	54
4.2.5. Resistência a antibióticos	56
5. Programas de gestão da utilização de antibióticos	59
6. Conclusão	62
7. Bibliografia.....	64

Índice de Figuras

Figura 1. Distribuição da população mundial com 60 ou mais anos de idade, por região, entre 1980 e 2050.	8
Figura 2. Pirâmide etária de Portugal em 2008 e 2018.	10
Figura 3. Conjunto de fatores psicológicos, sociais e biológicos relacionados com a fragilidade e possíveis complicações.....	12
Figura 4. Padrão de consumo de antibióticos de acordo com o sexo e o grupo etário, medido em DDD/1000 habitantes/dia	32
Figura 5. Principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistência a antibióticos, segundo a frequência e a evidência disponível.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1. Resumo das alterações do perfil farmacocinético de alguns antibióticos em idosos.....	47
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Índice de Abreviaturas

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

ADO – Antidiabéticos orais

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

ECN – Estafilococos de coagulase negativa

ICS – Infecções da corrente sanguínea

IPD – Infecções do pé diabético

IPTM – Infecções da pele e tecidos moles

ITR – Infecções do trato respiratório

ITU – Infecções do trato urinário

IV – Intravenoso

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MPI – Medicamento potencialmente inapropriado

MRSA – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina, do inglês, *Meticillin-resistant Staphylococcus aureus*

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

PAH – Pneumonia adquirida em meio hospitalar

RAM – Reação adversa medicamentosa

TFG – Taxa de filtração glomerular

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

1. Introdução

A população em geral está a envelhecer rapidamente (figura 1). Em 2017, a população mundial com idade igual ou superior a 60 anos era cerca de 962 milhões, mais do dobro da população com esta idade em 1980. Em 2050, estima-se que este valor duplique chegando aos 2,1 biliões. Adicionalmente, o número de pessoas com idade superior ou igual a 80 anos projeta-se ser 424 milhões em 2050, três vezes superior aos números de 2017 (United Nations, 2017).

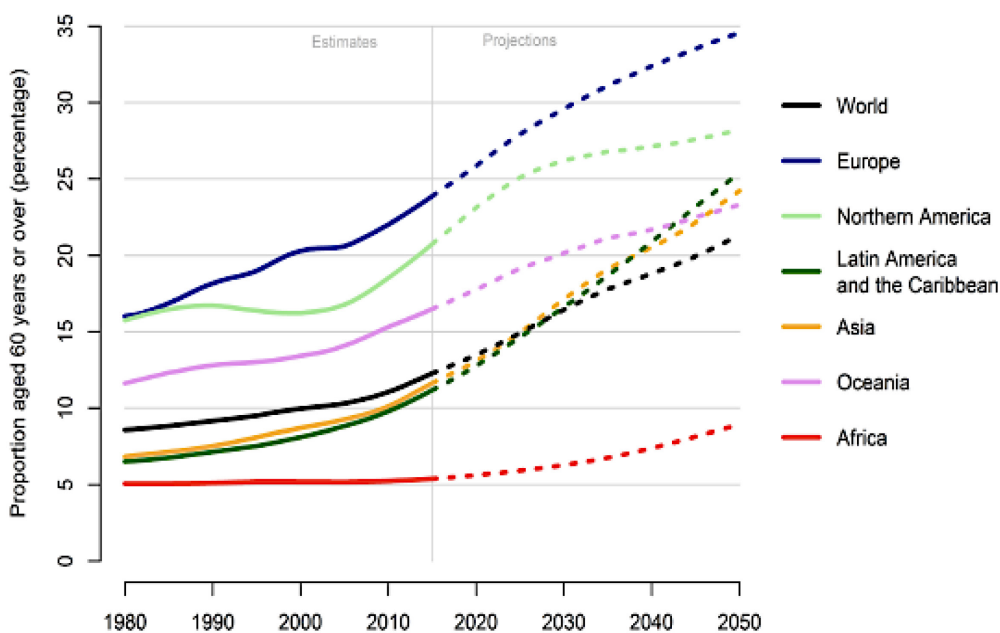


Figura 1. Distribuição da população mundial com 60 ou mais anos de idade, por região, entre 1980 e 2050. Fonte: United Nations. (2017). World Population Ageing Report.

Portugal acompanha as tendências globais. Em 2018, de acordo com o Instituto Nacional de Estatística, a população idosa representava 21,8% da população portuguesa (INE, 2018).

Com o aumento da longevidade, diversas alterações fisiológicas ocorrem e o risco de desenvolver doenças crónicas é cada vez maior. Além disso, a probabilidade de existir mais do que uma comorbilidade, simultaneamente, é superior à de um adulto em idade ativa (Beard et al., 2016). Como consequência, a polifarmácia faz com que o idoso responda de forma diferente à expectável no que diz respeito aos medicamentos e ao curso do tratamento (Lavan, O'Grady, & Gallagher, 2015).

A frequência e a gravidade dos eventos adversos são a causa mais comum de hospitalizações nesta idade (Mukker, Singh, & Derendorf, 2016). Diversos critérios têm sido desenvolvidos para identificar medicamentos inapropriados, sendo os critérios de Beers os mais referenciados (Gallagher & O'Mahony, 2008).

No entanto, o risco de contração de infecções no idoso continua a ser uma das principais causas de morte (Heppner, Cornel, Peter, Philipp, & Katrin, 2013). A gestão de infecções em doentes geriátricos, dado as suas múltiplas comorbilidades, alterações fisiológicas e deficiências funcionais, torna-se num desafio único. A perda de adaptabilidade influencia a ocorrência, o decurso e o prognóstico de doenças infecciosas. Durante o processo natural do envelhecimento, os sistemas orgânicos essenciais na resposta à infecção são afetados. Alterações funcionais e estruturais também estão presentes, modificando o estado imunológico e de defesa do idoso. Todas estas alterações relacionadas com o envelhecimento podem modificar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos antibióticos (Heppner et al., 2013).

Assim, as modificações na composição corporal, como a existência de mais tecido adiposo e menos massa muscular, bem como a distribuição do medicamento e a sua cinética de eliminação devem ser analisados e considerados na seleção, posologia e duração de um antibiótico (Heppner et al., 2013). Alguns eventos adversos, principalmente, a nível renal, observados com diversas classes de antibióticos podem ser proeminentes em idosos com patologias pré-existentes nesse sistema (Stahlmann & Lode, 2010; Weber, Mawdsley, & Kaye, 2009). Adicionalmente, interações entre antibacterianos e outros medicamentos devem ser consideradas.

Por fim, em virtude destas alterações e de todos os aspetos envolvidos, o idoso é visto como um indivíduo complexo. Fatores específicos devem ser considerados no diagnóstico, tratamento e prognóstico. A avaliação precisa da gravidade das infecções é especialmente importante no idoso, auxiliando na escolha inicial da terapêutica antibiótica empírica. Por outro lado, garantir a eficácia e segurança do tratamento através de reavaliação clínica é importante contribuindo igualmente para a deteção precoce de erros ou possíveis complicações.

2. O Envelhecimento

O envelhecimento é a fase da vida mais familiar no entanto, a menos compreendida da biologia humana (Kirkwood, 2005). É um período caracterizado por uma degeneração dos tecidos com impacto na função e estrutura de órgãos vitais (Kirkwood, 2005; MacNee, Rabinovich, & Choudhury, 2014).

Segundo as Nações Unidas, a população mundial está a envelhecer (United Nations, 2017). Portugal acompanha as estatísticas globais, tendo-se observado grandes transformações demográficas nas últimas décadas (Direção-Geral da Saúde, 2017b). A pirâmide etária portuguesa tem sofrido uma inversão, apresentando uma base mais estreita e um topo mais alargado como consequência do decréscimo na natalidade e o aumento da longevidade (figura 2).

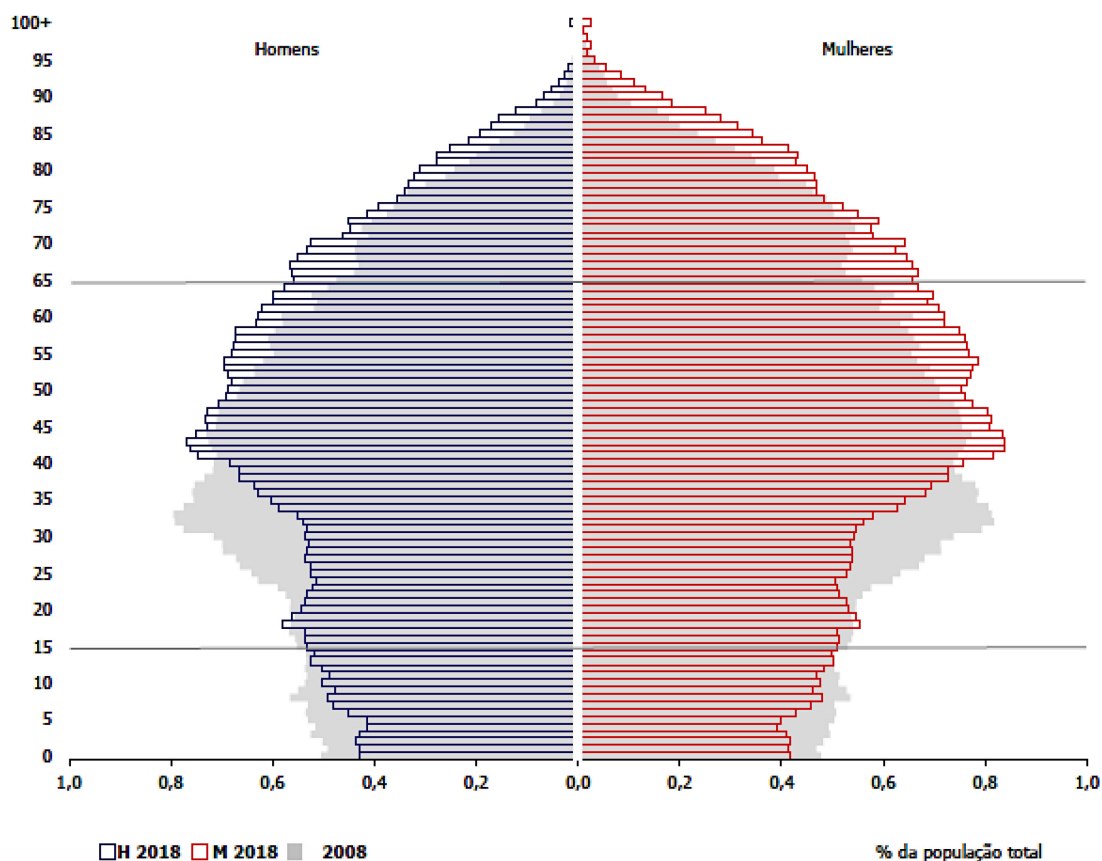


Figura 2. Pirâmide etária de Portugal em 2008 e 2018. Fonte: Instituto Nacional de Estatística. (2018). Estimativas de População Residente em Portugal.

A definição de idoso varia, consideravelmente, com a localização geográfica e o contexto socioeconómico (European Commission, 2012). De acordo com um estudo realizado na União Europeia em 2011, *Eurobarometer*, 63,9 anos é a idade média em que o indivíduo começa a ser considerado idoso. No entanto, existe uma diferença de cerca de 10 anos entre os 27 países incluídos. Na Eslováquia, uma pessoa é considerada idosa com cerca de 57 anos, enquanto na Holanda a média é de 70 anos (European Commission, 2012). A maioria dos países desenvolvidos, incluindo Portugal, considera “pessoa mais velha” ou idoso, o indivíduo com idade cronológica igual ou superior a 65 anos (Direção-Geral da Saúde, 2017b; World Health Organization, 2010). Adicionalmente, especialistas em geriatria consideram indivíduos com idade igual ou superior a 80 anos como “muito idosos” (Zizza, Ellison, & Wernette, 2009).

Atualmente, a esperança de vida dos portugueses ultrapassa os 80 anos, encontrando-se acima da média europeia (Ministério da Saúde, 2018). Em 2018 a população com idade igual ou superior a 65 anos representava 21,8% da população total estimada. Adicionalmente, verifica-se um acréscimo no índice de envelhecimento: desde o ano 2000 que o número de idosos é superior ao de jovens. Em 2018, por cada 100 jovens, residiam em Portugal 159,4 idosos (INE, 2018; Ministério da Saúde, 2018). De forma semelhante, o índice de dependência de idosos continua a aumentar, intensificando a pressão demográfica sobre a população em idade ativa (INE, 2018).

Em 2017, Portugal ocupava o quarto lugar no *ranking* mundial dos países com maior percentagem de pessoas com 60 ou mais anos, com um valor de 27,9%. Para 2050, face às tendências atuais, projeta-se um aumento deste número, chegando aos 41,7% (United Nations, 2017).

2.1. Fragilidade

A fragilidade pode ser definida como uma condição em que o indivíduo apresenta uma capacidade reduzida de responder a diversos estímulos, tanto físicos como psicossociais, existindo um maior risco de desenvolver deficiências ou exigir cuidados de saúde (Morley, 2016). É um conjunto de sintomas relatado em idosos e descreve a vulnerabilidade do corpo durante o envelhecimento (Fried et al., 2001; Heppner et al., 2013). A figura 3 descreve a “cascata” da Fragilidade.



Figura 3. Conjunto de fatores psicológicos, sociais e biológicos relacionados com a fragilidade e possíveis complicações¹. Adaptado de: Morley, J. E. (2016). Frailty and sarcopenia in elderly. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128, 439–445.

As principais causas de fragilidade no idoso são a fadiga, resultante de outras condições pré-existentes como apneia do sono, depressão, hipotireoidismo, anemias ou hipotensão (Morley, 2016); a sarcopenia, definida como a perda e diminuição do tecido e função

¹AVD e ARVD, atividades da vida diária e atividades relacionadas com a vida diária, respetivamente. As primeiras incluem atividades como ir às compras, realizar tarefas domésticas e preparar as refeições; enquanto as segundas incluem, por exemplo, tomar banho, alimentar-se, utilizar a casa de banho com ou sem ajuda e andar pela casa (World Health Organization, 2003). UCC, unidades de cuidados continuados.

muscular associado à idade avançada (Khan, Singer, & Vaughan, 2017); a polimedicação, descrita pela associação entre multimorbilidade e a utilização de vários medicamentos (Masnoon, Shakib, Kalisch-Ellett, & Caughey, 2017); e a perda de peso por diversas causas múltiplas (Morley, 2016).

2.2. Sarcopenia

Sarcopenia é o termo utilizado para descrever a diminuição: 1) da função muscular, medida pela velocidade ou a distância percorrida num certo período de tempo; e 2) da força muscular, medida pela força de prensão. As principais causas de sarcopenia nos idosos são a redução do número de unidades motoras (conjunto de um único neurónio motor e de todas as fibras musculares por ele enervadas), utilizadas para a contração muscular, e a diminuição da massa muscular (Morley, 2016).

Estas alterações músculo-esqueléticas têm como consequência um aumento do risco de quedas, a redução da capacidade de execução de atividades da vida diária e instrumentais, o decréscimo da mobilidade e maior multimorbilidade entre os idosos (Pongpipatpaiboon et al., 2018).

Atualmente, a prevalência de sarcopenia é superior em doentes geriátricos, variando entre 21,4 e 25,3% em idosos em unidades de cuidados intensivos (UCI) (Cerri et al., 2015; Smoliner, Sieber, & Wirth, 2014) e cerca de 46% em idosos em ambulatório e outras unidades de saúde (Sánchez-Rodríguez et al., 2016).

2.3. Alterações fisiológicas

As modificações fisiológicas na composição corporal influenciam a *performance* do idoso. Além da fragilidade e da sarcopenia, outros fatores como uma alimentação inadequada e com carência de proteínas, a deficiência em vitamina D, o stress oxidativo, a desregulação hormonal e alguns estados inflamatórios são também decisivos (Sergi, Trevisan, Zanforlini, Veronese, & Manzato, 2018).

Assim como a massa muscular, o tecido adiposo também sofre alterações com o envelhecimento. A proporção de massa gorda tende a aumentar em pessoas mais velhas, apresentando cerca de 10% mais gordura corporal do que pessoas mais jovens (Sergi et

al., 2018). Além disso, a massa gorda tende a depositar-se, principalmente, em torno dos órgãos, influenciando os processos metabólicos e o desempenho de alguns sistemas, limitando a resistência e o desempenho físico em pessoas mais velhas (Riechman, Schoen, Weissfeld, Thaete, & Kriska, 2002).

2.3.1. Sistema cardiovascular

Com o envelhecimento ocorrem alterações anatômicas e fisiológicas a nível cardiovascular, resultando em perda de funcionalidade e aumentando o risco de doenças cardiovasculares (Cheitlin, 2003; Strait & Lakatta, 2012).

As principais modificações são a perda de elasticidade da aorta e das grandes artérias, resultando numa redução da capacidade do coração e dos vasos distenderem e aumentarem de tamanho em resposta a estímulos com conseqüente aumento da pressão arterial sistólica, e decréscimo da pressão diastólica (Cheitlin, 2003). Outras alterações incluem o aumento da espessura da parede e rigidez do miocárdio, alterações no influxo de cálcio e diminuição da frequência cardíaca, bem como o aparecimento de fibroses e calcificações nas válvulas cardíacas (Khan et al., 2017). A resposta a estímulos por parte dos recetores cardíacos também se encontra diminuída, resultando em menor tolerância ao exercício, uma vez que há uma diminuição da reserva cardíaca e os processos de reparação celular são menos ativos/efetivos (Strait & Lakatta, 2012).

Face a todas as modificações supracitadas, existe um aumento da vulnerabilidade do coração ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio atrioventricular e estenose aórtica (Khan et al., 2017).

2.3.2. Sistema respiratório

Tal como a nível cardiovascular, o sistema respiratório também sofre várias alterações estruturais e funcionais com o avanço da idade (Lalley, 2013).

A capacidade aeróbica diminui cerca de 20% a partir dos 70 anos. Estruturalmente, o pulmão perde elasticidade, o que origina uma diminuição da superfície disponível para a realização das trocas gasosas; além disso, a força dos músculos intercostais encontra-se

diminuída, sendo necessário realizar um esforço maior para completar um ciclo respiratório. As provas funcionais respiratórias também se encontram reduzidas, nomeadamente, a capacidade vital forçada e o volume expiratório forçado, bem como a resistência ao exercício (Khan et al., 2017; Lee, Yim, & Kim, 2016).

O envelhecimento tende a diminuir a reserva respiratória e, na presença de patologias graves ou infeções, a perda de sensibilidade dos centros respiratórios à hipoxia e/ou hipercapnia tem como consequência uma resposta ventilatória reduzida (Khan et al., 2017).

2.3.3. Sistema neurológico

O declínio cognitivo está associado à idade, mesmo na ausência de doença, e está relacionado com modificações na estrutura e plasticidade sináptica (Andrews-Hanna et al., 2007; Khan et al., 2017). É um processo de origem multifatorial, complexo e varia de indivíduo para indivíduo. Em adição, existe uma redução progressiva da sensibilidade dos recetores dopaminérgicos e serotoninérgicos aos neurotransmissores, contribuindo também para a deterioração da função cognitiva e do desempenho motor (Peters, 2006).

Com o envelhecimento ocorre atrofia e diminuição da perfusão do tecido cerebral, o que resulta na perda significativa de substância branca. O córtex pré-frontal é o mais afetado, enquanto o córtex occipital é o que se mantém menos alterado (Peters, 2006). As alterações observadas na ativação das regiões esquerda e direita do córtex pré-frontal estão relacionadas com as alterações na memória, especialmente, na memória episódica, que se pensa estar relacionado com esta área (Cabeza, 2001).

Outros fatores relacionados com o envelhecimento neurológico incluem modificações na homeostase do cálcio e no *turnover* mitocondrial (Melov, 2004). As alterações no cálcio têm como consequência o aumento da sua concentração intracelular, diminuição da excitabilidade neuronal, da plasticidade e transmissão sináptica (Toescu & Vreugdenhil, 2010). As modificações mitocondriais estão relacionadas com o declínio da cadeia transportadora de eletrões, necessária para a formação de energia (ATP), e com o aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, responsáveis pela ocorrência de mutações no ADN mitocondrial (Navarro & Boveris, 2010; Swerdlow, 2011).

2.3.4. Sistema renal

Com o avançar da idade, o rim perde peso e tamanho, originando uma diminuição da área da superfície renal, principalmente a nível cortical. Para além disso, ao longo da vida existe um decréscimo no número total de nefrónios, bem como alteração da sua forma e tamanho (Weinstein & Anderson, 2010).

A membrana glomerular também sofre transformações, tornando-se mais fina (O'Sullivan, Hughes, & Ferenbach, 2017), aumentando a excreção urinária de proteínas, como albumina (Weinstein & Anderson, 2010). Associado ao envelhecimento, verifica-se também uma redução na taxa de filtração glomerular (TFG) e na *clearance* da creatinina, acompanhada por uma diminuição da sua excreção diária. Ainda que a concentração sérica de creatinina se mantenha inalterada, a TFG e a *clearance* da creatinina podem estar diminuídas no idoso (Weinstein & Anderson, 2010).

No sistema renina-angiotensina-aldosterona também ocorrem modificações. Os níveis de renina e de aldosterona diminuem, comprometendo a efetividade da resposta a estímulos (Foster et al., 2008). O óxido nítrico, radical livre gasoso com ação vasodilatadora, também se encontra diminuído resultando em constrição dos vasos renais e retenção de sódio (Baylis, 2009).

Outras alterações incluem obstrução das vias urinárias, incontinência e diminuição da acidez da urina, contribuindo para um maior risco de infeção, litíase e insuficiência renal (Dodds, 2006; Khan et al., 2017).

Fatores extrínsecos como o tabagismo e o consumo de álcool, e a presença de comorbilidades como hipertensão arterial, obesidade, deslipidémias e aterosclerose também estão associados à perda de função e vulnerabilidade do sistema renal (Fox et al., 2004; Weinstein & Anderson, 2010).

2.3.5. Sistema imunológico e hematológico

O sistema imunológico, à medida que a idade aumenta, exibe mudanças graduais que num todo podem ser descritas pelo termo imunossenescência. Estas alterações resultam numa maior suscetibilidade a infecções, neoplasias e doenças autoimunes (Aw, Silva, & Palmer, 2007).

Os sistemas adaptativo e inato tendem a apresentar alterações funcionais, ainda que sejam menos evidenciadas na imunidade inata. A produção de precursores de linfócitos B diminui e os linfócitos T perdem a sua função supressora, acumulando-se no tecido adiposo visceral (Aw et al., 2007). Adicionalmente, a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos e fibroblastos aumenta (De Martinis, Franceschi, Monti, & Ginaldi, 2005; Jaiswal et al., 2014). Níveis elevados destes mediadores são responsáveis por grande parte das doenças com origem inflamatória associadas ao envelhecimento (Aw et al., 2007; Khan et al., 2017).

A nível da medula óssea existe uma redução do tecido hematopoiético, sendo substituído por depósitos de massa gorda (Geiger & Rudolph, 2009). Esta substituição resulta na perda das reservas funcionais, na redução da hematopoiese e no aumento da incidência de anemias e patologias mieloides (Khan et al., 2017).

A atividade plaquetária também está aumentada, tal como os níveis plasmáticos de diversos fatores de coagulação; contudo, os fatores anticoagulantes não se encontram aumentados. O desequilíbrio entre os procoagulantes/antifibrinolíticos e os fatores anticoagulantes contribui para o aumento da incidência de trombose em idosos. Por outro lado, o fluxo de ferro, o tempo de semivida dos glóbulos vermelhos, a contagem total de glóbulos brancos e o volume sanguíneo mantêm-se pouco alterados com o aumento da idade (Franchini, 2006).

2.3.6. Sistema hepático

Ao envelhecer existem alterações graduais dos hepatócitos, da estrutura e da função hepática (Le Couteur et al., 2008). A partir dos 65 anos de idade o volume e o fluxo sanguíneo do fígado diminuem cerca de 20-40% em comparação com adultos com idade inferior a 40 anos (I. H. Kim, Kisseleva, & Brenner, 2015) e, microscopicamente, os hepatócitos apresentam aumento da ploidia (Tajir & Shimizu, 2013).

Durante o processo natural do envelhecimento o metabolismo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) diminui em 35%, enquanto a deposição de gordura, os níveis de colesterol e o metabolismo de lipoproteínas de elevada densidade (HDL) tendem a aumentar gradualmente contribuindo para o desenvolvimento de dislipidémias (I. H. Kim et al., 2015). Em adição, pode existir uma diminuição da concentração sérica de albumina e de bilirrubina (I. H. Kim et al., 2015).

No que diz respeito aos parâmetros de avaliação da função hepática existe um aumento dos níveis séricos de γ -glutamilttransferase (GGT) e de fosfatase alcalina, embora a alanina aminotransferase (ALT) sérica se mantenha normal (I. H. Kim et al., 2015).

A prevalência de algumas patologias hepáticas aumenta com o envelhecimento, observando-se com maior frequência doença hepática avançada em idosos do que em indivíduos mais jovens. Adicionalmente, as diversas alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento podem alterar e influenciar a patogénese destas doenças (Tajir & Shimizu, 2013).

Além disso, foi descrito uma redução da capacidade de regeneração do fígado (Schmucker & Sanchez, 2011), contribuindo também para uma maior dificuldade na gestão das doenças hepáticas em idosos.

2.3.7. Sistema gastrointestinal

O sistema gastrointestinal também sofre transformações com o envelhecimento. A nível da orofaringe, as principais alterações são a diminuição da secreção salivar e da qualidade da saliva, afetando a deglutição e contribuindo para o desenvolvimento de xerostomia e disgeusia (Nagler & Hershkovich, 2005).

Em relação ao esôfago verifica-se um atraso na passagem do bolo alimentar até ao estômago como consequência da diminuição da pressão do esfíncter superior, da diminuição do peristaltismo e do relaxamento incompleto do esfíncter inferior (Baker & Blakely, 2017). No entanto, apenas 20-30% das alterações esofágicas estão relacionadas com o envelhecimento, uma vez que as principais causas de disfunção estão associadas à presença de outras patologias ou com o desenvolvimento de eventos adversos a alguns medicamentos (Baker & Blakely, 2017; Dumic et al., 2019).

As alterações gástricas mais evidentes são a redução dos mecanismos de proteção da mucosa, a diminuição da produção de ácido e pepsina, o aumento da produção de gastrina, a diminuição do fluxo sanguíneo e da motilidade gástrica (Baker & Blakely, 2017; Parsons et al., 2017). Estas mudanças aumentam a suscetibilidade dos idosos para o desenvolvimento de várias patologias como úlcera gástrica, gastrite e úlcera péptica (Parsons et al., 2017).

A secreção hormonal e a função de absorção do intestino delgado não diferem significativamente entre idosos e adultos mais jovens, observando-se pequenas alterações na motilidade intestinal; na absorção de nutrientes como ferro, cálcio, vitamina B12 e ácido fólico; e no fluxo sanguíneo (Baker & Blakely, 2017; Dumic et al., 2019). Todavia, tal com a nível esofágico, estas modificações são mais acentuadas na presença de comorbilidades (Dumic et al., 2019).

Outra alteração decorrente do processo de envelhecimento é a modificação da flora intestinal (Magrone & Jirillo, 2013); no entanto, esta alteração também foi relacionada com a existência de patologias inflamatórias intestinais como doença de Crohn, colite ulcerosa, síndrome do cólon irritable, e doenças metabólicas como diabetes *mellitus* e obesidade (Dumic et al., 2019). Adicionalmente, fatores como a realização de medicação anticolinérgica e mudanças na dieta também contribuem para a diminuição da motilidade intestinal e para o desenvolvimento de obstipação (Mounsey, Raleigh, & Wilson, 2015).

2.4. Envelhecimento Saudável

A Organização Mundial de Saúde define Envelhecimento Saudável como o “processo de desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional que possibilita o bem-estar durante o envelhecimento” (World Health Organization, 2015).

A manutenção das ferramentas necessárias à execução dos atos que são valorizados a título pessoal, tais como a resposta a necessidades básicas que incluem a aprendizagem, a tomada de decisões, autonomia funcional, o desenvolvimento e manutenção de relacionamentos, o contributo para a sociedade, pode ser descrita como capacidade funcional (Beard et al., 2016; World Health Organization, 2015).

A capacidade funcional inclui três variantes, nomeadamente, a capacidade intrínseca do indivíduo, as características ambientais e a interação entre elas. A capacidade intrínseca abrange as aptidões mentais e físicas: a locomoção, o raciocínio, a visão, a audição e a retenção de novos conhecimentos sem perda de memória. O nível de capacidade intrínseca é influenciado por múltiplos fatores desde a presença de comorbilidades a alterações derivadas do envelhecimento (Direção-Geral da Saúde, 2017a).

As características ambientais incluem as que são adotadas em família e na comunidade, bem como todos os fatores que estas abrangem, como por exemplo, os relacionamentos pessoais, as atitudes e os valores aceites, as políticas de saúde e sociais, os sistemas e serviços de saúde. Para um Envelhecimento Saudável é essencial ser capaz de viver em ambientes que suportam e mantêm a sua capacidade intrínseca e capacidade funcional (Cylus, Normand, & Figueras, 2018; World Health Organization, 2015).

3. O doente geriátrico

Ao envelhecer existe um aumento na prevalência das doenças crónicas e não comunicáveis (Rao, 2018). Os termos “comorbilidade” e “multimorbilidade” têm sido amplamente utilizados para descrever a ocorrência simultânea destas doenças relacionadas com o envelhecimento (Yancik et al., 2007).

O termo comorbilidade foi introduzido por Feinstein em 1970 e refere-se ao conjunto de doenças que um indivíduo possui além de uma patologia principal. Esta definição implica que o interesse se foque em torno da condição principal e os possíveis efeitos das outras doenças nesta condição, por exemplo, no seu prognóstico (Marengoni et al., 2011).

Por outro lado, o termo multimorbilidade abrange uma perspetiva mais completa, ou seja, foca-se no doente como um todo e não numa patologia principal (Marengoni et al., 2011; World Health Organization, 2016). Assim, o termo multimorbilidade pode ser descrito por três principais variantes, nomeadamente: (1) o número de doenças concomitantes no mesmo indivíduo (normalmente, duas ou três condições médicas); (2) os índices que avaliam o número e a gravidade das doenças simultâneas, como a “Escala de Classificação de Doenças Cumulativas” (Linn, Linn, & Gurel, 1968), o “Índice de Comorbilidade de Charlson” (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) e o “Índice de Doenças Coexistentes” (Greenfield, Apolone, McNeil, & Cleary, 1993); e (3) a presença coincidente de doenças, limitações cognitivas, funcionais e físicas (Marengoni et al., 2011).

Para a instituição de cuidados de saúde adequados, para além do referido no capítulo anterior, é também necessário considerar todas as opções de tratamento disponíveis e possíveis (McLean & Le Couteur, 2004). Para tal, é essencial avaliar a evidência reportada nos ensaios clínicos, bem como a sua aplicação em doentes geriátricos através do reconhecimento das alterações na farmacocinética e farmacodinâmica naturais do envelhecimento (Hilmer, McLachlan, & Le Couteur, 2007). A constante procura de evidência na farmacologia clínica e na medicina geriátrica tem vindo a crescer de forma exponencial nos últimos anos, dado o aumento do consumo de medicamentos e do envelhecimento da população. A colaboração entre estas especialidades é fundamental para a prescrição moderna, uma vez que os idosos são os principais consumidores de

medicamentos e a forma como respondem é altamente inespecífica e variável (Hilmer et al., 2007; McLean & Le Couteur, 2004).

3.1. Alterações farmacocinéticas

A Farmacocinética descreve o percurso de um fármaco no corpo humano, mais concretamente, os efeitos do organismo durante a absorção, a metabolização, a distribuição e a excreção/eliminação (ADME) dos fármacos (Doogue & Polasek, 2013). No decurso normal do envelhecimento e associado a patologias relacionadas com o aumento de idade, estes parâmetros são afetados em diferentes graus (Sera & McPherson, 2012).

3.1.1. Absorção

A biodisponibilidade de um fármaco refere-se à fração da dose que alcança a circulação sistémica. Apenas os medicamentos administrados por via intravenosa (IV) têm uma biodisponibilidade de 100%; portanto, a biodisponibilidade de fármacos administrados por outras vias, em particular, a oral, dependerá da extensão do processo de absorção e do efeito de primeira passagem (Wilkinson, 1997).

No entanto, de todos os parâmetros farmacocinéticos, a absorção é a menos afetada pela idade (Sera & McPherson, 2012). Ao longo do envelhecimento ocorrem várias alterações fisiológicas no trato gastrointestinal incluindo atraso no esvaziamento gástrico, redução no fluxo sanguíneo, da motilidade intestinal e da produção de ácido gástrico (Corsonello, Pedone, & Incalzi, 2010; Orr & Chen, 2002; Salles, 2007). A difusão ativa de alguns nutrientes essenciais, como o ferro, o cálcio e a vitamina B12, está diminuída; contudo, dado que a maioria dos medicamentos são absorvidos de forma passiva, esta não parece ser afetada (Klotz, 2009; McLean & Le Couteur, 2004). A utilização de fármacos que atrasam ou inibem a motilidade gastrointestinal poderá ter um efeito mais pronunciado na absorção, do que as alterações fisiológicas derivadas do envelhecimento (Sera & McPherson, 2012).

Em relação ao metabolismo de primeira passagem, este encontra-se comprometido devido à diminuição da massa e do fluxo sanguíneo hepático (Mangoni & Jackson, 2004; Zeeh & Platt, 2002). Estas alterações têm como consequência o aumento da concentração

sérica de fármacos que sofrem extensivamente este efeito (Anantharaju, Feller, & Chedid, 2002; Sera & McPherson, 2012). Por outro lado, fármacos que requerem ativação hepática apresentam uma concentração sérica mais baixa (Klotz, 2009).

As outras vias de absorção também podem ser afetadas pelo processo de envelhecimento. A diminuição da absorção pela via inalatória pode estar comprometida devido à redução da superfície alveolar, da diminuição da elasticidade da parede torácica e dos mecanismos de ventilação-perfusão (Allen, 2008). A taxa de absorção de fármacos administrados por vias subcutânea e intramuscular também pode estar diminuída como consequência da redução da perfusão sanguínea tecidual (Sera & McPherson, 2012).

3.1.2. Distribuição

A distribuição de um fármaco depende, principalmente, do seu volume de distribuição e da extensão de ligação às proteínas. Estes dois fatores podem ser alterados pelo processo de envelhecimento (Sera & McPherson, 2012).

O volume de distribuição descreve a proporção entre a dose total de fármaco no organismo e a concentração de fármaco no plasma. Uma vez que o idoso apresenta maior teor de tecido adiposo e menor quantidade corporal de água, o volume de distribuição de fármacos hidrófilos tende a diminuir com consequente aumento da sua concentração sérica. Contrariamente, os fármacos com características lipofílicas apresentam um volume de distribuição superior, resultando numa diminuição da concentração plasmática (Klotz, 2009; McLean & Le Couteur, 2004). Adicionalmente, como o tempo de semivida de um fármaco está diretamente relacionado com o seu volume de distribuição, se este aumentar, como ocorre com os fármacos lipofílicos, o fármaco irá permanecer no organismo por um maior período de tempo. Para fármacos com características hidrofílicas verifica-se o contrário (Turnheim, 1998).

A diminuição da massa muscular, evidente em doentes geriátricos, também pode afetar o volume de distribuição. Os fármacos com ação terapêutica no tecido muscular podem apresentar um volume de distribuição reduzido e maiores concentrações plasmáticas (Sera & McPherson, 2012).

As duas principais proteínas de ligação aos fármacos são a glicoproteína α_2 -1-ácida e a albumina. Os fármacos com características ácidas ligam-se, preferencialmente, à albumina e os fármacos com pH básico ligam-se à glicoproteína α_2 -1-ácida (Sera & McPherson, 2012). Em doentes geriátricos verifica-se uma redução de cerca de 20% nos níveis plasmáticos de albumina, provocando um aumento da fração livre dos fármacos ácidos (Butler & Begg, 2008). Por outro lado, uma maior concentração sérica da glicoproteína α_2 -1-ácida é, frequentemente, observada em patologias derivadas do envelhecimento, causando uma redução na fração livre de fármacos com características básicas (Benet & Hoener, 2002; Butler & Begg, 2008).

3.1.3. Metabolização

O processo de metabolização pode ocorrer na pele, intestino e pulmões; contudo, o fígado é o local preferencial para a metabolização de fármacos (Sera & McPherson, 2012).

A nível hepático existem duas fases de metabolização. Na fase I ocorrem, maioritariamente, reações de oxidação, redução e hidrólise caracterizando-se pela exposição ou introdução de grupos funcionais no fármaco, conduzindo frequentemente à sua inativação. Na fase II decorrem reações de conjugação, como glucoronidação, sulfatação ou acetilação, com moléculas que favorecem a excreção através das vias urinária ou biliar (Klotz, 2009). Muitos fármacos sofrem biotransformação hepática nestas fases em substâncias com composição mais hidrofílica, antes de serem eliminados pelo organismo (Sera & McPherson, 2012).

A taxa de metabolização hepática de fármacos é determinada pelo fluxo sanguíneo hepático e pela atividade enzimática nos hepatócitos (Corsonello et al., 2010). Uma vez que associado ao envelhecimento existe uma redução no tamanho do fígado de 25-35% e uma diminuição do fluxo sanguíneo hepático de mais de 40% (Schmucker, 2001), o metabolismo de fármacos que sofrem grandes transformações enzimáticas é o mais afetado (Sera & McPherson, 2012). Além disso, o efeito de primeira-passage apresenta-se menos eficiente com conseqüente aumento do tempo de circulação do fármaco na corrente sanguínea (Klotz, 2009).

3.1.4. Excreção

Os fármacos podem ser eliminados na urina, nas fezes, via biliar ou pulmonar, todavia, a excreção renal é a que apresenta mais alterações farmacocinéticas derivadas do envelhecimento (Sera & McPherson, 2012).

Com a idade, o rim tende a diminuir de tamanho entre 20-30%, apresentando-se mais fibroso e atrofiado (McLean & Le Couteur, 2004). A redução da função renal, particularmente da TFG, afeta a eliminação de fármacos hidrófilicos, como alguns antibióticos, diuréticos e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (Mangoni & Jackson, 2004). A diminuição da excreção renal de medicamentos em idosos é especialmente relevante do ponto de vista clínico quando se trata de fármacos com margem terapêutica estreita e a sua acumulação poderá resultar em toxicidade (Mangoni & Jackson, 2004). No entanto, grande parte das alterações renais devem-se a patologias pré-existentes como hipertensão arterial ou doenças cardíacas crónicas, não estando diretamente relacionadas com a idade avançada (Klotz, 2009).

Um parâmetro amplamente utilizado para avaliar a função renal na prática clínica é o cálculo empírico da TFG. As equações mais utilizadas são a de Cockcroft-Gault (CG), a da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) e, mais recentemente, as da Doença Renal Crónica – Colaboração epidemiológica (CKD-EPI) (Cartet-Farnier, Goutelle-Audibert, Maire, De la Gastine, & Goutelle, 2017; Klotz, 2009).

Estas equações são úteis na identificação de insuficiência renal, de modo a auxiliar a gestão do doente e evitar a progressão da deterioração renal. Por outro lado, permitem monitorizar a função renal quando se inicia uma terapêutica com um agente nefrotóxico ou em caso de transplantes renais (Cartet-Farnier et al., 2017; Hounkpatin et al., 2019). Além disso, estas fórmulas têm a vantagem de ser acessíveis e não necessitarem de recolher amostras de urina.

3.2. Farmacodinâmica

A Farmacodinâmica estuda os efeitos fisiológicos e bioquímicos que os fármacos provocam no organismo. A magnitude do efeito farmacológico de um fármaco depende do número e da afinidade dos recetores no local de ação, da transdução de sinal e da regulação da homeostase (Sera & McPherson, 2012).

As alterações farmacocinéticas relacionadas com o aumento de idade estão, usualmente, bem caracterizadas e os métodos utilizados para quantificar o fármaco no organismo são simples e acessíveis. Contudo, o mesmo não se verifica quando se pretende avaliar as modificações farmacodinâmicas derivadas do envelhecimento, uma vez que os estudos e ensaios farmacodinâmicos necessitam de desenvolver e validar medidas apropriadas de resposta do organismo aos medicamentos (Trifiro & Spina, 2011).

Ao envelhecer, a resposta do órgão final é afetada e, conseqüentemente, ocorrem transformações farmacodinâmicas mesmo na ausência de patologias. A nível cardiovascular e respiratório, as alterações mais relevantes para a prática clínica são as que ocorrem na resposta dos canais de cálcio e nos recetores α -adrenérgicos, respetivamente, com implicações para o uso terapêutico dos seus agonistas e antagonistas (Hilmer et al., 2007; Sera & McPherson, 2012). O sistema nervoso central também é afetado levando a alterações nas respostas dos sistemas muscarínico, serotoninérgico e noradrenérgico potenciando o aumento de reações adversas, como o risco de quedas, maior sensibilidade a sedação, confusão, insónia, entre outros (Greenblatt, Harmatz, Von Moltke, Wright, & Shader, 2004; Sera & McPherson, 2012).

Visto que existem interações complexas entre as alterações farmacocinéticas e uma resposta homeostática reduzida, o efeito farmacodinâmico pode variar seriamente entre fármacos diferentes (Hilmer et al., 2007). Assim, as alterações na farmacodinâmica, idealmente, deveriam ser analisadas separadamente para cada fármaco, ou pelo menos, para grupos de medicamentos homogêneos (Sera & McPherson, 2012; Trifiro & Spina, 2011).

De modo a prever a resposta de fármacos em determinadas concentrações têm sido desenvolvidos modelos baseados nas respostas farmacocinética e farmacodinâmica. Esta abordagem utiliza equações matemáticas que relaciona a dose de fármaco com a sua

concentração plasmática e, conseqüentemente com a sua resposta farmacodinâmica. Os modelos são ajustados conforme a variabilidade interindividual, incluindo parâmetros como a idade, o peso, o sexo, a função renal e hepática, marcadores genéticos e biológicos, entre outros, de modo a obter um regime posológico mais individualizado (Mukker et al., 2016). Estes modelos têm sido adaptados em estudos com idosos para prever as respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas nesta população (Saeed, Vlasakakis, & Della Pasqua, 2015).

3.3. Princípios de prescrição no idoso e polifarmácia

A prescrição no idoso requer a consideração de todas as opções terapêuticas possíveis e disponíveis, com base na literatura existente, incluindo opções de tratamento não farmacológico. Adicionalmente, é também essencial o conhecimento detalhado de todas as mudanças relacionadas com a idade, bem como as alterações fisiológicas e a magnitude das respostas farmacocinéticas/farmacodinâmicas (Hilmer et al., 2007).

As etapas essenciais à prescrição em doentes geriátricos envolvem:

O conhecimento e a procura de evidência acerca da efetividade e segurança das terapêuticas em idosos (Lavan et al., 2015);

Considerar a toma de vários medicamentos e a probabilidade de ocorrência de uma reação adversa exacerbada (Routledge, O'Mahony, & Woodhouse, 2004);

Discutir os riscos e os benefícios do tratamento com o idoso, de forma a manter a sua autonomia (Belcher, Fried, Agostini, & Tinetti, 2006);

Decidir o regime terapêutico a instituir, bem como os ajustes necessários no seu decurso;

Monitorizar a terapêutica, mantendo a adesão (Spinewine et al., 2007).

A decisão de optar por uma certa terapêutica em detrimento de outra torna-se muitas vezes difícil devido à existência limitada de evidência científica para a população idosa. Indivíduos com múltiplas patologias e que tomam vários medicamentos são, frequentemente, pouco representados em ensaios clínicos e, no momento da prescrição, é necessário extrapolar os resultados a partir dos ensaios realizados em populações mais jovens, com menos comorbilidades e menos medicamentos envolvidos (Lavan et al., 2015).

É preciso ter em consideração que, associado à idade, o aparecimento de doenças crónicas tende a aumentar e com isso a toma de diversos medicamentos. O termo “Polifarmácia” é frequentemente utilizado para descrever a utilização simultânea de múltiplos medicamentos. Ainda que não exista uma definição padrão, o conceito de polifarmácia descreve a utilização de cinco ou mais medicamentos, de forma habitual, e inclui medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), suplementos alimentares e outros tratamentos complementares (World Health Organisation, 2019).

A polifarmácia tem sido descrita como um desafio considerável para a saúde pública (Payne & Avery, 2011). O aumento da probabilidade de ocorrência de eventos adversos, bem como a sua gravidade, tem um impacto significativo nos resultados em saúde e nos recursos utilizados (Cahir et al., 2010; Viktil, Blix, Moger, & Reikvam, 2007).

A reação adversa a um medicamento (RAM) define-se como uma reação nociva e inesperada, que ocorre com a dose habitualmente indicada, seja para fins de profilaxia, diagnóstico, tratamento ou modificação de uma função fisiológica (Lavan et al., 2015). A prevalência de RAM é aumentada em idosos e as reações geralmente são mais graves (Hilmer et al., 2007; J. Kim & Parish, 2017). As RAM são responsáveis pelo aumento do número de visitas a unidades de cuidados de saúde e de hospitalizações desnecessárias, contribuindo para um acréscimo nos custos de assistência ao doente e para o sistema de saúde (Angamo, Chalmers, Curtain, & Bereznicki, 2016; J. Kim & Parish, 2017).

Os medicamentos que mais contribuem para a ocorrência de RAM são os AINE, os antibióticos, os anticoagulantes, os diuréticos, os antidiabéticos orais (ADO), os β -bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio (Hohl, Dankoff, Colacone, & Afilalo, 2001).

O termo “medicamento potencialmente inapropriado (MPI)” é usado para medicamentos em que os riscos associados à sua utilização são superiores aos potenciais benefícios, especialmente quando existem outras alternativas mais adequadas (Renom-Guiteras, Meyer, & Thürmann, 2015). A população idosa está mais exposta à utilização de MPI devido às alterações farmacocinéticas/farmacodinâmicas relacionadas com o envelhecimento e à presença de múltiplas patologias (Corsonello et al., 2010; Mangoni

& Jackson, 2004). O uso de MPI pode resultar na diminuição da efetividade dos fármacos e no aumento da incidência de reações adversas evitáveis, como quedas e fraturas (Motter, Fritzen, Hilmer, Paniz, & Paniz, 2018).

Considerando os riscos e encargos que a polifarmácia e a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) representa para os doentes geriátricos, os prescritores devem seguir abordagens centralizadas no doente, de forma a otimizar a sua funcionalidade e qualidade de vida (J. Kim & Parish, 2017).

De modo a auxiliar e orientar na prescrição foram desenvolvidos diversos critérios que incluem listas de MPI em idosos. Os critérios de Beers são uma das fontes mais frequentemente consultadas acerca da segurança dos medicamentos prescritos em idosos. Estes critérios incluem uma lista explícita dos MPI que devem ser evitados, tomados em doses reduzidas, com precaução ou cuidadosamente monitorizados em doentes geriátricos no geral e em idosos com certas patologias (American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, 2015). Outra ferramenta utilizada para auxiliar a prescrição em idosos são os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) e START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*). Estes dois critérios reconhecem a natureza dupla da prescrição inadequada, incluindo uma lista de medicamentos potencialmente inapropriados (critérios STOPP) e possíveis omissões de prescrições (critérios START) (O'mahony et al., 2015).

Após a decisão de iniciar um certo regime terapêutico, o acompanhamento e monitorização da adesão à medicação é essencial. As taxas típicas de adesão à terapêutica são, aproximadamente, 50% e não diferem significativamente com a idade (Hughes, 2004). Quando se trata de idosos, as barreiras à adesão mais comuns incluem: condições crónicas, polifarmácia, regimes complexos, maior prevalência de RAM, custos inacessíveis de medicamentos, comprometimento cognitivo, diminuição da destreza dos movimentos finos e disfagia (Banning, 2008; Henriques, Costa, & Cabrita, 2012; Pasina et al., 2014).

Assim, é imperativo o desenvolvimento de estratégias que promovam a adesão à terapêutica em doentes geriátricos, bem como a sua monitorização (Haynes et al., 2005). Os medicamentos necessitam ser revistos periodicamente em resposta a rápidas mudanças

no estado clínico dos doentes geriátricos, incluindo hospitalizações, novas doenças e número de medicamentos utilizados (Hilmer et al., 2007).

4. Antibioterapia no idoso

A suscetibilidade a doenças infecciosas é superior em idosos devido a múltiplos fatores, incluindo: imunossenescência, modificações funcionais da barreira cutânea e das mucosas, alterações degenerativas nos ossos e nas cartilagens e redução da capacidade respiratória (Hepper et al., 2013; Weber et al., 2009).

A nível imunológico, verifica-se uma menor resposta por parte dos idosos à vacinação, com consequente aumento da suscetibilidade a infeções sistémicas por agentes patogénicos. Adicionalmente, a reativação de infeções latentes como tuberculose ou varicela-Zoster é comum (K. High, 2007). A presença de válvulas cardíacas protéticas, *pacemakers* ou próteses articulares também são uma fonte de fixação de agentes patogénicos (Juthani-Mehta & Quagliarello, 2010).

A utilização de agentes antimicrobianos é muito frequente em doentes idosos, particularmente, nos que se encontram hospitalizados. Segundo a rede *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*, a prescrição antimicrobiana é significativamente maior em doentes com idade superior ou igual a 75 anos, em comparação com a faixa etária dos 18 aos 64 anos (Zarb et al., 2012).

De acordo com a revisão sistemática realizada por Schröder et al., 2016, verificou-se que o consumo de antibióticos era superior em idosos e no sexo feminino até aos 75 anos de idade. Foram incluídos 11 estudos realizados em Espanha, Dinamarca, Israel, Alemanha, Suécia, Itália, Inglaterra, Bélgica e Nova Zelândia e compreendiam o período de 1999 a 2012. Na figura 4 observa-se o padrão de consumo de antibióticos por idade e por sexo estimado a partir dos estudos incluídos.

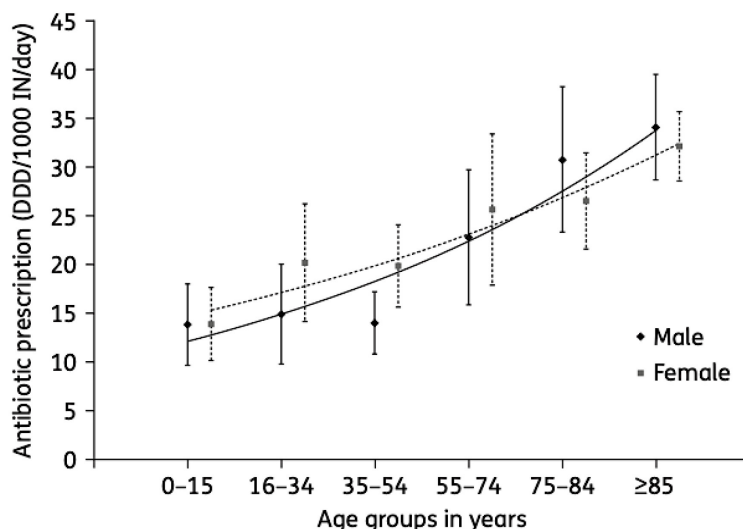


Figura 4. Padrão de consumo de antibióticos de acordo com o sexo e o grupo etário, medido em DDD/1000 habitantes/dia. Fonte: Schröder et al. (2016). Gender differences in antibiotic prescribing in the community: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.

Existem consequências e riscos significativos se a antibioterapia instituída for inadequada, envolvendo a possibilidade de interações medicamentosas (terapêutica habitual e antibiótico), RAM relacionadas com as alterações fisiológicas naturais do envelhecimento e o risco de infeção por bactérias multirresistentes (Beckett, Harbarth, & Huttner, 2015). No entanto, a modificação mais evidente e difícil de contornar é o comportamento farmacocinético dos antibióticos nos doentes geriátricos, que difere significativamente, em comparação com o dos adultos jovens (Pea, 2018).

4.1. Principais infeções

As múltiplas patologias presentes nos doentes geriátricos são, mais uma vez, um fator que contribui para o risco de infeções, sendo mais prevalentes as que ocorrem nos sistemas respiratório, genitourinário, nos tecidos moles e na corrente sanguínea (Mouton, Bazaldua, Pierce, & Espino, 2001).

4.1.1. Infeções do trato respiratório

As doenças do sistema respiratório estão entre as principais causas de morbilidade e mortalidade em idosos. Em 2016, as doenças respiratórias contribuíam para 8,9% das principais causas de mortalidade na Europa em indivíduos com 65 anos ou mais idade, destacando-se as infeções do trato respiratório inferior, como a pneumonia (Eurostats, 2015).

Os fatores de risco mais proeminentes para o desenvolvimento de pneumonia são a idade avançada (65 ou mais anos), baixo peso, presença de outras patologias, sexo masculino, tabagismo e consumo de álcool (Torres, Peetermans, Viegi, & Blasi, 2013)

O agente etiológico causador da pneumonia é fortemente influenciado pelo cenário epidemiológico em que o idoso se encontra. A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) tem sido associada às bactérias *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e a outras bactérias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae*, enquanto a pneumonia adquirida no hospital (PAH) tem sido associada a *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram negativo como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* (Ewan, Hellyer, Newton, & Simpson, 2017). No entanto, o principal agente responsável por esta infecção é *S. pneumoniae*, independentemente da idade e das comorbilidades associadas (Torres et al., 2018).

Todavia, independentemente do cenário clínico, a antibioterapia empírica instituída deve contemplar o diagnóstico, a via de administração a utilizar, o local de tratamento e cobrir o maior espectro bacteriano, incluindo os organismos mais comuns, uma vez que o agente responsável só é identificado em 20-50% dos casos (Mouton et al., 2001).

O tratamento antibiótico instituído não difere do indicado para adultos, tanto para a PAC como para a PAH, como recomendado pela Direção-Geral de Saúde (Direção-Geral da Saúde, 2011a) e pela *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (IDSA, 2016). No entanto, devido ao custo, os macrólidos mais recentes devem ser reservados para uso em doentes que não toleram eritromicina, em infeções em que a origem mais provável é por *H. influenzae* ou quando se prevê uma interação medicamentosa. O cotrimoxazol possui um largo espectro de atividade, incluindo *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*; contudo, não abrange microrganismos atípicos e existem cada vez mais resistências descritas, o que limita a sua utilização. As fluoroquinolonas, os β -lactâmicos e os macrólidos, em associação, poderão ser adequados na terapêutica empírica da PAC (Metlay et al., 2019); enquanto antibióticos com atividade para *P. aeruginosa* e outros bacilos Gram negativo deverão ser considerados em monoterapia ou em associação para o tratamento empírico da PAH (Kalil et al., 2016). A duração habitual é de 5-7 dias na maioria dos casos (Kalil et al., 2016; Metlay et al., 2019)

4.1.2. Infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário (ITU) são frequentemente observadas em geriatria, afetando idosos hospitalizados, em unidades de cuidados de saúde de longo termo e na comunidade. No entanto, as taxas de hospitalização aumentam com a idade e a probabilidade de existirem infecções recorrentes é mais evidente em idosos com infecções mais complicadas (K. B. Stevenson, Moore, Colwell, & Sleeper, 2005).

Ainda que o desenvolvimento de ITU ocorra nos dois sexos e em todas as faixas etárias, a incidência em idosos do sexo feminino e masculino com idade superior a 70 anos é de 2:1 comparativamente com mulheres e homens em faixas etárias mais jovens em que a proporção é de 50:1 (Gharbi et al., 2019).

Os principais fatores de risco para a ocorrência de ITU em idosos incluem alterações no sistema imunológico, ocorrência prévia de ITU, atrofias e hipertrofias no sistema urinário, presença de cateteres, diferente nível de exposição a bactérias (comunidade *versus* hospital), incontinência urinária, diabetes *mellitus* e outras comorbilidades (Galan, 2018).

A microbiologia das ITU difere, em certos casos, da identificada em doentes mais jovens, sendo *Escherichia coli* o agente mais frequentemente identificado nas uroculturas de ambos os sexos (Allan Ronald, 2003). Todavia, existe um aumento na incidência de infecções causadas por outras bactérias Gram negativo, incluindo *Proteus mirabilis* (especialmente em homens), *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp. Em relação a bactérias Gram positivo, os enterococos e os estafilococos de coagulase negativa (ECN) são particularmente comuns (Weber et al., 2009).

De modo geral, as infecções mais complicadas e críticas para o idoso são as que envolvem o trato urinário superior, uma vez que são frequentemente acompanhadas por bacteriemia e existe o risco de ocorrerem complicações, incluindo abscessos renais, nefrolitíase e obstrução das vias urinárias. As infecções menos graves são mais comuns e ocorrem ao nível da bexiga e da uretra (Weber et al., 2009).

Dada a grande variedade de organismos que podem ser responsáveis pelas infecções, a realização de uroculturas torna-se fundamental (K. P. High et al., 2009). Em caso de suspeita de uma infecção grave, a antibioterapia empírica deve ser iniciada o mais breve

possível, cobrindo o máximo número de agentes que possam ser responsáveis pela infecção e, assim que possível, dirigir a terapêutica para o agente identificado (Beveridge, Davey, Phillips, McMurdo, & Et Mcmurdo, 2011). Todavia, ainda que o resultado da urocultura seja essencial para a seleção do antibiótico a administrar, o grau de envolvimento do sistema urinário é que determina a posologia e a duração da terapêutica (Weber et al., 2009).

Um assunto sério e complexo no idoso é a gestão da bacteriúria assintomática, dificultando a decisão de iniciar antibioterapia (Nicolle et al., 2005). Considera-se bacteriúria assintomática quando existe bacteriúria significativa ($>10^5$ CFU/mL) numa amostra de urina, colhida em condições de assepsia, num doente sem sintomas

Na comunidade, a prevalência de bacteriúria assintomática varia entre 10-20% para as mulheres idosas e entre 5-10% para homens idosos. No entanto, esta situação é mais frequente em indivíduos em instituições de longo termo, como residências e lares, onde a prevalência de bacteriúria assintomática encontra-se entre 25-50% (Nicolle, 2016a).

Diversos estudos demonstraram que não há benefício em instituir uma terapêutica antibiótica, uma vez que existe uma exposição desnecessária do idoso, com maior risco de desenvolver toxicidade, reações de hipersensibilidade, interações medicamentosas e resistências aos antibióticos (Nicolle, 2016a; Weber et al., 2009). Apenas existe vantagem na instituição de um tratamento quando se trata de procedimentos cirúrgicos, visto ter sido demonstrado que reduz a incidência de bacteriémia (Nicolle, 2016b).

As opções terapêuticas recomendadas estão generalizadas para a população adulta. A nitrofurantoína deve ser utilizada com precaução em doentes geriátricos, não estando indicada quando o pH urinário é superior a 7, por exemplo, nas infeções por *Proteus* spp. (Direção-Geral da Saúde, 2011b). A terapêutica oral com antibióticos da classe das cefalosporinas, β -lactâmicos e fosfomicina é eficaz para situações menos complicadas, de acordo com a sensibilidade/tolerância aos antimicrobianos (Direção-Geral da Saúde, 2011b).

4.1.3. Infecções da pele e tecidos moles

As infecções da pele e tecidos moles (IPTM) são observadas em doentes idosos devido à fragilidade da pele, ao declínio do sistema imunológico e à presença de patologias crónicas (Kish, Chang, & Fung, 2010). As principais IPTM em idosos são celulite, abscessos, erisipelas, úlceras de pressão e infecções do pé diabético (Weber et al., 2009).

A etiologia destas infecções é, predominantemente, bactérias Gram positivo (estreptococos e estafilococos); contudo, doentes geriátricos com doenças crónicas, como diabetes ou patologias hepáticas, tendem a apresentar uma maior incidência de IPTM por bactérias Gram negativo (Sendi, Johansson, & Norrby-Teglund, 2008).

Na comunidade, as espécies de *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) têm sido frequentemente associadas a IPTM, resultando em infecções mais complicadas e com maior risco de recorrência (Stevens et al., 2005). Por outro lado, as espécies hospitalares de MRSA associadas a estas infecções apresentam padrões de resistência aos antibióticos do grupo dos β -lactâmicos, clindamicina, trimetoprim-sulfametozaxol e doxiciclina (Weber et al., 2009).

Em certas infecções da pele, como é o caso da celulite, muitas vezes não é possível obter um diagnóstico etiológico definitivo, uma vez que as apresentações clínicas são inespecíficas (Weber et al., 2009). A terapêutica empírica deve incluir antibióticos com espectro para estreptococos e estafilococos. Os regimes recomendados incluem as penicilinas anti-estafilocócicas e as cefalosporinas de primeira geração, e clindamicina para doentes com alergias aos β -lactâmicos. Caso a suspeita de infeção seja por MRSA recomenda-se a associação de um agente ativo, de acordo com os padrões de resistências locais (Stevens et al., 2014).

Em relação aos abscessos, a antibioterapia deve ser iniciada após desbridamento cirúrgico (Stevens et al., 2014). A incisão e drenagem dos abscessos é, frequentemente, suficiente para resolver a infeção. Em doentes geriátricos com celulite e abscessos a antibioterapia oral é adequada, desde que a adesão seja garantida e a absorção gastrointestinal esteja disponível (Compton, 2013).

As úlceras de pressão, decúbito ou escaras apresentam-se como uma complicação devido ao elevado tempo de imobilização, como acontece em doentes hospitalizados, má nutrição, fricção e humidade no local da infeção; e são frequentemente evitáveis (Boyko, Longaker, & Yang, 2018; Weber et al., 2009). Após o desenvolvimento da úlcera é importante avaliar a sua gravidade, o envolvimento tecidual e a existência de infeção, pois nem sempre se justifica a utilização de terapêutica sistémica. Evitar antibioterapia desnecessária protege o idoso contra futuras complicações como toxicidade, interações medicamentosas e o aparecimento de resistências (Kottner et al., 2019). Em casos menos complicados, a escolha das compressas, desbridamento e limpeza das feridas e terapêutica antibiótica tópica é adequada. Em situações mais complicadas, a inclusão de agentes ativos contra MRSA, bactérias Gram negativo e anaeróbios deve ser considerada, consoante a epidemiologia local. Os regimes típicos podem incluir um carbapenemo ou a associação de uma penicilina com um inibidor das β -lactamases com vancomicina. A duração da terapêutica depende do estado e da melhoria clínica da ferida ao longo do tempo, com atenção à possibilidade de existir envolvimento ósseo subjacente (Stevens et al., 2014).

A infeção do pé diabético (IPD) deve ser avaliada clinicamente pela presença de inflamação ou purulência e depois pela sua gravidade. Os agentes mais frequentemente envolvidos são os cocos Gram positivo; contudo diversos organismos, sozinhos ou em associação, podem causar IPD (Lipsky et al., 2012). A antibioterapia empírica deve basear-se na gravidade da infeção, nos resultados microbiológicos disponíveis e na prevalência local de agentes (Lipsky, 2007; Ramakant et al., 2011). Em situações de infeção ligeira a moderada, a utilização de antibióticos com espectro relativamente mais estreito, com atividade para estafilococos e estreptococos, pode ser considerada. Em infeções graves recomenda-se que a antibioterapia inicial seja administrada por via IV, com atividade mais extensa, cobrindo bactérias Gram positivo e negativo. A terapêutica empírica deve ser continuada ou gradualmente reduzida se o doente demonstrar uma boa resposta clínica (Lipsky et al., 2012).

4.1.4. Infecções da corrente sanguínea

As infecções da corrente sanguínea (ICS) estão entre as principais causas de mortalidade em doenças infecciosas, com taxas de 12-20% em diversos países da Europa, como Finlândia, Espanha e Inglaterra, e no Norte da América (Goto & Al-Hasan, 2013). Vários estudos abordam o aumento da incidência de ICS com a idade e a complexidade associada ao envelhecimento (Blot et al., 2009; Hernández et al., 2015). As ICS classificam-se como adquiridas em meio hospitalar se a primeira hemocultura positiva for realizada 48 horas após a admissão, e adquirida na comunidade se realizada nas 48 horas antes do internamento. A bacteriemia caracteriza-se pela presença de bactérias na corrente sanguínea. O termo sépsis define-se como uma disfunção orgânica, potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do organismo afetado à infecção. O choque séptico é uma consequência da sépsis, envolvendo a disfunção multiorgânica (Rhodes et al., 2017). A apresentação de bacteriemia com choque séptico é relatada em vários estudos, estando presente em 10-15% dos doentes com idade igual ou superior a 65 anos (Hernández et al., 2015; Wester, Dunlop, Melby, Dahle, & Wyller, 2013; Yahav et al., 2015).

Os fatores de risco para aquisição de ICS nosocomiais em doentes idosos são a idade, hospitalização, imobilização, presença de acessos intravasculares ou cateteres e incontinência urinária (Kaye et al., 2011; Reunes et al., 2011). Adicionalmente, a presença de comorbilidades; como diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva, patologias pulmonares e hepáticas crônicas, imunossupressão e insuficiência renal crônica dificultam o decurso do tratamento, aumentando o risco de mortalidade (De La Rica, Gilsanz, & Maseda, 2016; Liang, 2016).

De acordo com a revisão de Yahav et al., 2016, as ITU são a fonte mais comum de ICS, sendo relatadas em 9-59% dos estudos incluídos que avaliaram a fonte de ICS em doentes geriátricos. Esta complicação estava relacionada com a presença de cateteres urinários, incontinência urinária, pielonefrite ou alterações neurológicas (Van Duin, 2012; Yahav et al., 2016). As infecções do trato respiratório (ITR) foram a segunda maior fonte de ICS descrita em idosos, estando representadas em 8-45% dos doentes. As infecções de origem intra-abdominal contribuíram entre 1-20% para o desenvolvimento de ICS de acordo com o estudo; e a presença de cateteres vasculares observou-se como fonte de ICS em 1-10% dos doentes (Yahav et al., 2016).

Em relação à microbiologia das ICS, alguns estudos europeus avaliaram as características e os fatores relacionados com o desenvolvimento de ICS na comunidade em idosos (≥ 65 anos) (Gavazzi, Mallaret, Couturier, Iffenecker, & Franco, 2002; Hernández et al., 2015; Søgaaard, Schönheyder, Riis, Sørensen, & Nørgaard, 2008; Yahav et al., 2016). Segundo os resultados obtidos pelos autores dos diversos estudos, a maioria das infecções foi causada por um agente Gram negativo (53,1-60%), sendo *E. coli* a bactéria mais isolada em todos os estudos (39,7-44,1%); *Klebsiella* spp. e *P. aeruginosa* foram responsáveis por 3,5-9,2% e 1-5,3% das infecções, respetivamente (Gavazzi et al., 2002; Hernández et al., 2015; Søgaaard et al., 2008). Relativamente às bactérias Gram positivo, estas foram descritas como causa em 33,1-39,8% das infecções nos idosos. *S. pneumoniae* foi o principal agente reportado, com origem em 7,5-17,7% das infecções; *S. aureus* em 5,4-10% das infecções, *Enterococcus* sp. em 4,5-4,8% e apenas um estudo referiu MRSA como fonte em 2% das infecções. Em adição, as ICS de origem polimicrobiana foram descritas em 7,2-8% dos idosos incluídos nos estudos (Gavazzi et al., 2002; Hernández et al., 2015; Søgaaard et al., 2008).

Quando se trata da origem de ICS em idosos, adquiridas em meio hospitalar, as maiores taxas de isolamento descritas correspondem ao grupo das bactérias Gram positivo (Blot et al., 2009; Gavazzi et al., 2002; Rebelo et al., 2011; Yahav et al., 2016). Um estudo realizado em Portugal em 2011 descreveu que os agentes Gram positivo estavam na origem de 54,3% das infecções, destacando-se *S. aureus* (11,4%) e as suas estirpes resistentes à meticilina (MRSA) (12%), *E. faecalis* (8%) e *S. pneumoniae* (3,4%). Entre os agentes Gram negativo, *E. coli* foi considerado o agente da infeção em 14,9% dos indivíduos, seguido por *K. pneumoniae* (9,1%) e *P. aeruginosa* (4,6%) (Rebelo et al., 2011). Dois estudos semelhantes realizados na Bélgica e em França reportaram resultados idênticos aos portugueses, obtendo uma taxa de isolamento de bactérias Gram positivo superior à de agentes Gram negativo (Blot et al., 2009; Gavazzi et al., 2002).

Atualmente, as normas e orientações terapêuticas são semelhantes às utilizadas em adultos mais jovens. A terapêutica empírica com antibióticos de largo espetro é essencial e deve ser iniciada assim que existir uma suspeita de bacteriemia, sépsis ou choque séptico, uma vez que o início precoce de antibioterapia é um dos determinantes centrais do desfecho clínico (Rhodes et al., 2017; Yahav et al., 2016).

Na escolha do regime terapêutico devem ser avaliados vários fatores como: o local anatómico da origem da infecção; o ambiente epidemiológico em que o doente contraiu a infecção, assim como os padrões de resistência; hospitalizações e colonizações prévias; últimas classes de antibióticos utilizadas; presença de doenças imunossupressoras e outras comorbilidades; e existência de dispositivos invasivos (Rhodes et al., 2017).

A utilização combinada de carbapenemos de largo espectro, como meropenem e imipenem, ou uma associação de uma penicilina com um inibidor das β -lactamases, por exemplo piperacilina/tazobactam, é bastante frequente. Adicionalmente, as cefalosporinas de terceira geração também são efetivas, particularmente, quando associadas a uma combinação de antibióticos pré-existente (Rhodes et al., 2017). Recomenda-se a adição de um antibiótico com espectro para bactérias Gram negativo ao regime empírico inicial quando se trata de doentes geriátricos com elevada fragilidade e suscetíveis a futuras complicações com agentes multirresistentes (Micek et al., 2010). A vancomicina, teicoplanina ou outro agente que cubra MRSA podem ser usados quando houver fatores de risco que indiquem a possível presença de bactéria resistente (Rhodes et al., 2017).

4.1.5. Infecções por *Clostridium difficile*

As infecções por *Clostridium difficile* (ICD) estão entre as principais causas de infecção gastrointestinal em todo o mundo e, aproximadamente, 70-80% destas infecções ocorre em adultos com mais de 65 anos (Asempa & Nicolau, 2017; Leffler & Lamont, 2015). A infecção ocorre devido à alteração da flora intestinal normal, permitindo a proliferação de *C. difficile*. Esta desregulação da flora está principalmente relacionada com o uso prolongado de antibióticos de largo espectro e a principal manifestação clínica é a presença de diarreia (Asempa & Nicolau, 2017).

Do ponto de vista histopatológico, as células intestinais podem apresentar alterações do epitélio, incluindo redução das microvilosidades intestinais e inflamação aguda da mucosa intestinal. Os danos epiteliais são causados pelos fatores de virulência, as toxinas A e B, que são produzidas pela bactéria. A apresentação clínica da infecção pode variar entre diarreia leve e situações muito complicadas, como colite pseudomembranosa (Cho & Blaser, 2012; Pruitt & Lacy, 2012).

A prevalência de ICD varia entre as regiões geográficas e entre os diversos tipos de instituições (Dubberke et al., 2014), contudo os fatores de risco incluem (Abou Chakra, Pepin, Sirard, & Valiquette, 2014; Asempa & Nicolau, 2017):

Antibioterapia de largo espectro e prolongada, principalmente com clindamicina, cefalosporinas, fluoroquinolonas e penicilinas;

Sistema imunitário fragilizado;

Hospitalizações recentes;

Infeção prévia por *C. difficile*;

Idade superior a 65 anos.

Em 2013 o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) publicou um relatório onde aborda as principais “ameaças” à resistência a antibióticos, os agentes mais responsáveis por infecções severas em humanos e a antibioterapia utilizada nessas infecções. As ICD estão entre as principais preocupações, especialmente em idosos, observando-se que duas em cada três ICD associadas aos cuidados de saúde ocorrem em doentes geriátricos (≥ 65 anos) (Frieden, 2013). Adicionalmente, um outro estudo verificou que as taxas de hospitalização por *C. difficile* ao longo de um ano foram quatro vezes superiores em idosos com idade compreendida entre os 65-84 anos e dez vezes superior em idosos com mais de 85 anos, comparativamente com adultos entre os 45-64 anos (Lucado, Gould, & Elixhauser, 2012).

A gestão da ICD envolve (1) cessação da antibioterapia assim que possível, (2) instituição de terapêutica de suporte através da reposição de líquidos e eletrólitos e (3) práticas de controlo da infeção e prevenção da recorrência (Asempa & Nicolau, 2017; Debast et al., 2014).

A terapêutica da ICD varia de acordo com a gravidade e um tratamento bem-sucedido inclui a eliminação dos sintomas e a prevenção de recidivas. Em casos mais ligeiros, a terapêutica de suporte através da reposição de líquidos e eletrólitos poderá ser suficiente (Debast et al., 2014; McDonald et al., 2018); contudo, em casos moderados a graves as orientações do IDSA e da *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) são a associação de metronidazol/vancomicina ou fidaxomicina (Debast et al., 2014; McDonald et al., 2018). Em casos severos, com elevado número de

recorrências ou após falha dos regimes de antibioterapia, as sociedades americana e europeia recomendam o transplante da microbiota fecal; no entanto, estudos futuros são necessários, especialmente em doentes geriátricos (Debast et al., 2014; McDonald et al., 2018).

4.2. Seleção e adequação da antibioterapia no idoso

A adequação do processo de prescrição de fármacos em idosos é um dos desafios dos sistemas de saúde a nível global (Pea, 2018). Em doentes com infeções graves e extensas, a instituição rápida de antibioterapia demonstrou ser benéfica. Os doentes geriátricos são mais vulneráveis à antibioterapia, com maior risco de reações adversas e interações medicamentosas, bem como o desenvolvimento de infeções por bactérias multirresistentes (Gaeski et al., 2010; Pea, 2015). Em adição, a utilização indiscriminada de antibióticos de largo espectro favorece o aparecimento de resistências (Carlet et al., 2011).

4.2.1. Diagnóstico

O diagnóstico de infeções em idosos nem sempre é direto, uma vez que apresentam, frequentemente, sinais e sintomas inespecíficos, em comparação com doentes mais jovens (Phair, Hsu, & Hsu, 2007). Estas alterações devem-se, essencialmente, às diferenças na resposta do organismo aos agentes patogénicos, como consequência do envelhecimento. Adicionalmente, os sinais e sintomas podem induzir em erro ao mimetizarem a sintomatologia de outras doenças ou comorbilidades pré-existentes (Beckett et al., 2015).

Os doentes geriátricos podem apresentar febre sem infeção aparente, complicando a decisão de instituir ou não antibioterapia (Blatteis, 2012). Os exames físicos e a obtenção precisa do historial médico são, muitas vezes, dificultados pela diminuição da função cognitiva e da cooperação do idoso (Beckett et al., 2015).

As principais manifestações atípicas em doentes idosos são confusão, alteração do estado de consciência, declínio da atividade motora e alterações na regulação dos sistemas cardiovascular e circulatório (Heppner et al., 2013). Os marcadores laboratoriais de infeção em doentes geriátricos podem, também, induzir em erro o prescritor e dificultar o processo de decisão de iniciar uma terapêutica. Frequentemente, os valores destes

marcadores de infecção estão dentro dos limites de referência ou encontram-se minimamente elevados, contribuindo para uma maior demora no diagnóstico real e na iniciação de medicação (Beckett et al., 2015).

As colheita de amostras para a identificação microbiológica em idosos onde existe a suspeita de infecção é fundamental para a confirmação do diagnóstico, visto que a população geriátrica apresenta maior prevalência de colonização por microrganismos menos comuns (Van Duin, 2012). Em idosos onde existe suspeita de infecção sistêmica devem ser realizadas duas hemoculturas e quando existe suspeita de endocardite infecciosa devem ser efetuadas três hemoculturas (Yoshikawa & Norman, 2017).

Quando se trata de infecções pulmonares, a radiografia torácica é essencial para a confirmação do diagnóstico de pneumonia, presença de abscesso ou derrame (K. P. High et al., 2009). Em algumas situações, poderá ser necessário a utilização de outros meios de diagnóstico, como a tomografia computadorizada para excluir outras causas e complicações (Yoshikawa & Norman, 2017). A saturação de oxigênio deve igualmente ser medida por oximetria de pulso, uma vez que uma diminuição deste parâmetro pode indicar um comprometimento pulmonar grave e a necessidade de hospitalização (Direção-Geral da Saúde, 2011a; K. P. High et al., 2009; Yoshikawa & Norman, 2017).

O exame cultural da expectoração, geralmente, apresenta pouca utilidade em doentes geriátricos, visto que muitos idosos apresentam comprometimento do reflexo da tosse (Yoshikawa & Norman, 2017).

Numa situação onde se suspeita de ITU, a realização de uroculturas é fundamental e, caso exista probabilidade de colonização por agentes multirresistentes, deve-se executar testes de suscetibilidade aos antimicrobianos (Zou & Li, 2010). A coprocultura deve ser considerada em situações de diarreia, uma vez que auxilia na determinação da sua etiologia, na exclusão de causas alimentares ou verificar se está relacionada com antibióticos (Yoshikawa & Norman, 2017).

Quando se trata de feridas da pele que aparentam estar infetadas ou áreas com formação de abscessos, a drenagem cirúrgica apresenta-se mais útil na identificação microbiológica da lesão (K. P. High et al., 2009; Yoshikawa & Norman, 2017).

A decisão de iniciar antibioterapia em doentes idosos torna-se difícil. É necessário avaliar e considerar diferentes fatores, nomeadamente a maior fragilidade e vulnerabilidade ao tratamento, a existência de sintomatologia atípica e as comorbilidades/polimedicação (Beckett et al., 2015). A avaliação da presença de infeções em doentes idosos requer experiência, bem como o reconhecimento dos sinais e sintomas mais comum nesta população (Van Duin, 2012).

4.2.2. Alterações na farmacocinética dos antibióticos

A farmacocinética dos antibióticos na população idosa apresenta variações consideráveis, em comparação com a população adulta. No entanto, os estudos que abordam especificamente as alterações farmacocinéticas destes fármacos em idosos são limitados e nem sempre atuais. A recolha de parâmetros como a *clearance* da creatinina torna-se essencial para que a posologia dos antibióticos seja ajustada. Adicionalmente, a monitorização da concentração sérica dos antibióticos também permite ajustes ao longo do tratamento. O desenvolvimento de estratégias de tratamento individualizadas e o acompanhamento próximo do idoso são fatores que contribuem para o sucesso da terapêutica, diminuindo o risco de eventos adversos e do aparecimento de resistências (Noreddin, El-Khatib, Haynes, & El-Khatib, 2008).

-lactâmicos

A farmacocinética de alguns antibióticos do grupo dos *-lactâmicos* já foi avaliada em doentes geriátricos. Em idosos com a função renal inicialmente diminuída, a administração IV de ampicilina, amoxicilina ou flucloxacilina demonstrou um aumento no tempo de eliminação renal do fármaco em comparação com populações mais jovens (Gath, Charles, Sampson, & Smithurst, 1995; Janknegt et al., 1992; Majcher-Peszynska et al., 2014). Estas diferenças observadas devem-se, principalmente, ao declínio da *performance* do rim; contudo, só são necessários ajustes posológicos em situações de insuficiência renal grave (Pea, 2018).

Em relação às cefalosporinas existem estudos que analisaram o perfil farmacocinético da ceftazidima, cefotaxime e ceftarolina em doentes geriátricos. A administração IV de ceftazidima provoca um aumento no volume de distribuição, maior concentração sérica

após as primeiras 24 horas da administração com consequente aumento do tempo de semivida, e menor excreção (Ljungberg & Nilsson-Ehle, 1988). A eliminação renal de cefotaxime demonstrou ser menor à medida que a idade aumenta, principalmente em doentes com idade superior a 60 anos (Urien et al., 2004). O perfil farmacocinético da ceftarolina verificou um aumento da sua concentração sérica em relação a grupos mais jovens (Riccobene, Jakate, & Rank, 2014). Como observado nas penicilinas, estas alterações estão, principalmente, relacionadas com a redução da função renal, recomendando-se a administração de doses iniciais de antibiótico menores, particularmente em idosos com insuficiência renal moderada a grave (Pea, 2018).

Carbapenemos

O perfil farmacocinético de antibióticos do grupo dos carbapenemos também foi avaliado em idosos, nomeadamente, o do ertapenem e meropenem. O comportamento destes antibióticos demonstrou-se afetado pela idade avançada, principalmente em idosos com comprometimento da função renal e baixa peso. As taxas de eliminação renal destes fármacos são menores nesta faixa etária, sendo necessário ajustar a posologia em casos de insuficiência renal moderada ou grave (Musson et al., 2004; Usman, Frey, & Hempel, 2017).

Aminoglicosídeos

No que diz respeito aos aminoglicosídeos, os parâmetros farmacocinéticos da amicacina demonstraram que a eliminação renal deste antibiótico está relacionada com a *clearance* da creatinina em idosos, no entanto não se verificaram diferenças no volume de distribuição em comparação com adultos mais jovens (Debord, Charmes, Marquet, Merle, & Lachâtre, 1997). O perfil da gentamicina foi avaliado em idosos frágeis, concluindo-se que a eliminação sistémica da gentamicina é significativamente influenciada pelo nível de fragilidade do idoso. Em geral, a posologia dos aminoglicosídeos em doentes geriátricos exige uma adaptação e monitorização rigorosas, principalmente em idosos mais vulneráveis e com compromisso da função renal (Hilmer et al., 2011).

Fluoroquinolonas

A avaliação farmacocinética da ofloxacina IV em idosos revelou um aumento da concentração sérica após as primeiras 24 horas de administração, com consequente aumento no tempo de eliminação, quando comparado com a população jovem. Assim,

uma redução da dose de ofloxacina poderá ser benéfica, sobretudo em doentes mais idosos com uma redução na função renal (Stahlmann & Lode, 2010). A administração de ciprofloxacina via IV em doentes geriátricos é fortemente afetada pelo baixo peso corporal e pela diminuição da *clearance* da creatinina, verificando-se taxas de eliminação inferiores às da população adulta mais jovem (Cios, Wyska, Szymura-Oleksiak, & Grodzicki, 2014).

Relativamente às fluoroquinolonas respiratórias, a excreção de levofloxacina revelou-se significativamente menor em idosos, com aumento do seu tempo em circulação (Cojutti et al., 2017). Em contraste, o perfil farmacocinético da moxifloxacina não se demonstrou alterado em idosos quando comparado com grupos mais jovens, dado que a sua eliminação ocorre essencialmente a nível hepático e este órgão não é afetado pelo envelhecimento como o sistema renal (Ferrara, 2007).

Macrólidos

Do grupo dos macrólidos, a administração oral de claritromicina revelou um aumento significativo das concentrações máxima e mínima após as primeiras 12 horas de antibioterapia em doentes idosos. Estas modificações são atribuídas à redução da atividade renal, recomendando-se ajustes na posologia da claritromicina de acordo com a *clearance* da creatinina (Chu, Wilson, Guay, & Craft, 1992).

Outros antibióticos

A utilização de vancomicina em idosos com a *clearance* da creatinina diminuída influencia os parâmetros farmacocinéticos deste antibiótico, especialmente a eliminação do fármaco, que se apresenta inferior à de adultos com função renal normal. Os ajustes posológicos da vancomicina devem fundamentar-se no grau de comprometimento renal (Bourguignon et al., 2016).

A idade avançada é um fator que influencia a eliminação de linezolida, verificando-se uma relação inversamente proporcional entre o aumento de idade e a excreção renal deste antibiótico. Posto isto, uma adaptação posológica pode ser necessária em idosos (Abe et al., 2009).

Existem poucos estudos que incluam a análise farmacocinética do metronidazol e do cotrimoxazol em idosos. No entanto, não se observam alterações significativas quando comparadas com a população adulta mais jovem (Loft et al., 1990; Varoquaux et al., 1985).

A idade avançada não afeta diretamente o perfil farmacocinético da telavancina; todavia, um compromisso renal pré-existente poderá modificar o perfil destes antibióticos (Goldberg, Wong, Shaw, Kitt, & Barriere, 2010; Muralidharan, Fruncillo, Micalizzi, Raible, & Troy, 2005).

A tabela 1 reúne as principais alterações do perfil farmacocinético de alguns antibióticos identificadas em idosos.

Tabela 1. Resumo das alterações do perfil farmacocinético de alguns antibióticos em idosos.

Classe	Antibiótico	Alterações farmacocinéticas	Observações
-lactâmicos	Ampicilina	↑ tempo de eliminação renal	Ajustar em idosos com insuficiência renal moderada a grave. Considerar doses iniciais menores de antibiótico.
	Amoxicilina		
	Flucloxacilina		
	Ceftazidima	↑ volume de distribuição	
	Cefotaxime	↑ concentração sérica nas primeiras 24 horas após administração	
	Ceftarolina	↑ tempo de semivida ↑ tempo de eliminação renal	
Carbapenemos	Ertapenem Meropenem	↑ tempo de eliminação renal	Ajustar em idosos com insuficiência renal moderada a grave.
Aminoglicosídeos	Amicacina Gentamicina	↑ tempo de eliminação renal	Ajustar em idosos com compromisso renal e elevada fragilidade.
Fluoroquinolonas	Ofloxacina Ciprofloxacina Levofloxacina	↑ concentração sérica nas primeiras 24 horas após administração ↑ tempo de eliminação renal	Ajustar em idosos com idade superior a 80 anos. Ajustar de acordo com a <i>clearance</i> da creatinina e o peso.
Macrólidos	Claritromicina	↑ concentração máxima e mínima 12 horas após a administração	Ajustar de acordo com a <i>clearance</i> da creatinina.
Outros	Vancomicina Linezolida Televancina	↑ tempo de eliminação renal	Ajustar em idosos com compromisso renal.

4.2.3. Reações adversas medicamentosas

As RAM são um problema comum em idosos e contribuem significativamente para o aumento da morbidade e mortalidade nesta população. Frequentemente, estas reações não são reconhecidas em doentes geriátricos, sobretudo nos mais complexos, devido aos diferentes diagnósticos e ao acompanhamento por diferentes clínicos. Além disso, a terminologia utilizada para descrever uma RAM pode ser confusa e os critérios de causalidade e gravidade existentes tornam-se difíceis de aplicar na prática quotidiana (Lavan & Gallagher, 2016).

Em Portugal realizou-se um estudo retrospectivo com o objetivo de caracterizar os eventos adversos a medicamentos (EAM), incluindo RAM e envenenamento acidental por medicamentos, em indivíduos com admissão hospitalar entre 2004 e 2013. Os dados foram obtidos a partir de hospitais públicos, cedidos pela Administração Central do Sistema de Saúde (Scripcaru, Mateus, & Nunes, 2017). Um total de 9 320 076 indivíduos foram incluídos e as variáveis: idade, sexo, motivo da admissão e duração do internamento foram consideradas. Os indivíduos foram ainda separados em quatro grupos etários (0-18 anos, 19-40 anos; 41-65 anos e >65 anos). Entre os indivíduos incluídos, 1,46% apresentou, no mínimo, um EAM, 96% destes relacionados com RAM. Por faixa etária, o maior número de RAM foi observado em indivíduos com mais de 65 anos, enquanto o número de envenenamentos acidentais por medicação foi superior nas crianças. Relativamente aos grupos de medicamentos, as RAM provocadas por antibióticos estavam entre as dez principais RAM e foram mais prevalentes no grupo com idade superior a 65 anos (50,66%) comparativamente com a percentagem de ocorrência nos outros grupos etários (Scripcaru et al., 2017).

Cardiotoxicidade

A nível cardíaco, antibióticos do grupo dos macrólidos e das fluoroquinolonas têm demonstrado um prolongamento do intervalo Q-T, com conseqüente arritmia ventricular (Cheng et al., 2015; Liu et al., 2017). Em idosos com a presença de patologias cardíacas, a prescrição destes antibióticos deve ser evitada, principalmente se medicados com antiarrítmicos. A utilização de vancomicina em doentes geriátricos, particularmente após cirurgias, tem sido associada a depressão do miocárdio e hipotensão (Granowitz & Brown, 2008).

Nefrotoxicidade

Diversos agentes utilizados no tratamento de infecções em idosos podem alterar a função renal. Os aminoglicosídeos são os principais antibióticos a afetar a *performance* do rim; contudo, a vancomicina, os β -lactâmicos e as sulfonamidas também podem causar nefrotoxicidade (Abdel-Kader & Palevsky, 2009; Ong et al., 2016). As principais modificações são a diminuição da TFG, necrose tubular, nefrite intersticial e nefrolitíase. A probabilidade de ocorrer nefrotoxicidade é superior em idosos com um comprometimento pré-existente da função renal (Granowitz & Brown, 2008).

A necrose tubular causada pelos aminoglicosídeos é, geralmente, reversível após a suspensão da terapêutica. Os fatores que contribuem para o desenvolvimento de nefrotoxicidade incluem doses desajustadas à função renal, duração prolongada do tratamento e a administração simultânea de fármacos que também comprometem a função renal (Ong et al., 2016).

Os β -lactâmicos, as sulfonamidas e a vancomicina também podem causar nefrite, particularmente, se a terapêutica for de longa duração ou com doses elevadas. Adicionalmente, as sulfonamidas também podem precipitar e cristalizar nos túbulos renais, provocando obstrução das vias urinárias (Granowitz & Brown, 2008).

Hematotoxicidade

A nível hematológico, a linezolida e o cloranfenicol em doses elevadas têm sido associados à supressão da eritropoiese, levando ao aparecimento de anemias (Bernstein et al., 2003). O desenvolvimento de neutropenia e agranulocitose está associado à maioria das terapêuticas de longa duração com β -lactâmicos, vancomicina, clindamicina e cloranfenicol (Mahant, Mahant, & Shobhane, 2015; Vial et al., 2019; Von Drygalski et al., 2007). A trombocitopenia relacionada com a administração de antibióticos pode resultar da destruição periférica de plaquetas e da diminuição do número de megacariócitos (U. et al., 2014). A linezolida é o antibiótico que tem demonstrado maior risco de causar trombocitopenia, após tratamentos prolongados, enquanto a hematotoxicidade do cloranfenicol está relacionada com a dose administrada (Granowitz & Brown, 2008).

Alguns antibióticos, como as cefalosporinas, podem afetar a cascata de coagulação, com consequente aumento do risco de hemorragia e diminuição da absorção de vitamina K. Este processo pode ser monitorizado através da medição do INR (*International Normalised Ratio*) ou do tempo parcial de tromboplastina (Granowitz & Brown, 2008).

Ototoxicidade

Em relação ao sistema auditivo, alguns antibióticos têm sido relacionados com o desenvolvimento de ototoxicidade. Macrólidos, como a eritromicina e azitromicina, e os aminoglicosídeos são as classes mais associadas com a diminuição da capacidade auditiva, bem como alterações vestibulares (Guthrie, 2008; Ikeda, Prince, Chen, Lieu, & Shin, 2018; Ress & Gross, 2000). A ototoxicidade associada aos aminoglicosídeos deve-se, principalmente, à posologia, à duração do tratamento, idade avançada, redução da função renal e uso concomitante de outros fármacos ototóxicos (Guthrie, 2008).

Neurotoxicidade

Quando se trata do sistema nervoso existe pouca informação acerca das reações adversas dos antibióticos na população geriátrica. Além disso, os mecanismos potenciais de neurotoxicidade e a sua etiologia não estão totalmente esclarecidos.

As penicilinas são geralmente consideradas seguras em idosos, embora a neurotoxicidade com piperacilina-tazobactam seja mais prevalente em idosos. Em doentes geriátricos com insuficiência renal a realizar antibióticos existe um risco superior de ocorrerem eventos neurológicos como psicose e delírio devido à diminuição da excreção do antibiótico com consequente acumulação no SNC (Huang, Hsu, Chu, & Lin, 2009; C. S. Lin, Cheng, Chou, & Lin, 2007). Nestes casos deve existir ajuste da dose de acordo com a função renal.

Alguns carbapenemos, nomeadamente, ertapenem, imipenem e meropenem, foram associados a alterações neurológicas como convulsões e psicose, após a sua administração em idosos (Mattappalil & Mergenhagen, 2014). Ainda que a literatura seja limitada nesta área, estas modificações foram mais prevalentes em indivíduos com insuficiência renal e com comprometimento prévio do SNC (Zhanel et al., 2007). Assim, recomenda-se a monitorização de doentes geriátricos a fazer carbapenemos e quando os fatores de risco estão identificados.

A linezolida também foi associada com toxicidade neurológica. Na maioria dos casos foi reportado neuropatia periférica e estava relacionado com terapêuticas prolongadas com linezolida (>28 dias) e a prescrição concomitante de agentes que provocam a estimulação do SNC (Bressler, Zimmer, Gilmore, & Somani, 2004; Rucker, Hamilton, Bardenstein, Isada, & Lee, 2006). O mecanismo subjacente à neurotoxicidade provocada pela linezolida ainda não foi elucidado; no entanto pensa-se que esteja relacionado com lesões mitocondriais (De Vriese et al., 2006). Outras manifestações foram neuropatia periférica, neuropatia ótica, síndrome serotoninérgico, encefalopatia e delírio (Narita, Tsuji, & Yu, 2007).

O processo de envelhecimento é acompanhado por alterações fisiológicas que podem afetar as propriedades farmacocinéticas dos aminoglicosídeos aumentando a probabilidade de reações neurotóxicas. Todavia, existe pouca informação que suportem estes dados. As principais manifestações descritas são encefalopatia, delírio e bloqueio neuromuscular (Mattappalil & Mergenhagen, 2014). A gentamicina foi descrita como sendo o antibiótico mais potente a causar bloqueio neuromuscular, devendo ser evitado em doentes com patologias neurológicas (Mattappalil & Mergenhagen, 2014). Os casos de delírio descritos estavam relacionados com ITU, principalmente em mulheres idosas, a receber tobramicina. Um fator de risco identificado foi a terapêutica simultânea com depressores do SNC (Mattappalil & Mergenhagen, 2014).

A nitrofurantoína é utilizada em ITU agudas e crônicas; porém, a sua aplicação deve ser evitada em idosos, especialmente com comprometimento renal. Foram reportados sintomas de neurotoxicidade como tonturas, vertigens, diplopia e parestesia (Mattappalil & Mergenhagen, 2014) e estavam relacionados com a presença de urémia e de insuficiência renal avançada (Krishnan & Kiernan, 2007). No entanto, investigações adicionais são necessárias para confirmar estes dados.

A neurotoxicidade associada às tetraciclina manifesta-se através de sintomas vestibulares, nomeadamente, visão turva, tonturas, alterações do equilíbrio e vertigens (Grill & Maganti, 2011). A minociclina é descrita como tendo maior probabilidade de causar neurotoxicidade em idosos. Pensa-se que a toxicidade esteja relacionada com a maior lipofilia, levando à acumulação de minociclina; contudo o seu mecanismo ainda não foi totalmente clarificado (Grill & Maganti, 2011). Não existe informação suficiente

para determinar se existe um risco aumentado de reações adversas com o uso de tetraciclina e doxiciclina em geriatria. No entanto, considerando os sintomas de perda de equilíbrio e tonturas, é necessária precaução ao prescrever estes antibióticos nesta população, uma vez que já apresentam predisposição para quedas (Mattappalil & Mergenhagen, 2014).

Hepatotoxicidade

O desenvolvimento de hepatotoxicidade é descrito em diversas classes de antibióticos, nomeadamente nas penicilinas (especialmente quando associadas ao ácido clavulânico), cefalosporinas, tetraciclina, macrólidos, fluoroquinolonas, sulfonamidas, clindamicina, cloranfenicol e nitrofurantoína (Brown & Desmond, 2002). Estes efeitos a nível hepático estão diretamente relacionados com a administração de doses não ajustadas destes antibióticos, particularmente em indivíduos com patologias hepáticas pré-existent (Granowitz & Brown, 2008).

Toxicidade cutânea

As reações cutâneas são RAM comuns a diversos medicamentos, incluindo os antibióticos. A identificação do fármaco responsável torna-se difícil devido ao elevado número de medicamentos administrados em doentes geriátricos e ao facto destas reações só se desenvolverem dias ou semanas após o início da terapêutica (Y. F. Lin et al., 2014). Os agentes mais frequentemente associados são os β -lactâmicos, as sulfonamidas, as fluoroquinolonas e a vancomicina. Na presença de edema, urticária, febre, linfadenopatia e o envolvimento das mucosas, deve-se suspeitar de uma reação medicamentosa dermatológica. Em situações graves deve-se suspender o agente mais provável de causar a reação (Diaz & Ciurea, 2012; Y. F. Lin et al., 2014).

Toxicidade gastrointestinal

Relativamente ao sistema gastrointestinal, a principal RAM relacionada com antibióticos é diarreia, verificando-se uma alteração na consistência das fezes e um aumento na frequência de defecação. A diarreia associada a antibióticos pode resultar em modificações eletrolíticas, desidratação, perda de sangue e alteração da flora normal, com consequente desenvolvimento de infeções (Levy, 2000).

Atualmente, bactérias patogénicas, como *C. difficile*, são a causa mais comum de diarreia nosocomial, sendo responsáveis por elevada morbidade e mortalidade em idosos (Ghose, 2013). As taxas de prevalência são bastante diferentes entre hospitais e locais da mesma instituição, todavia as classes de antibióticos mais envolvidas na diarreia por *C. difficile* são os antibióticos de espectro muito alargado como as cefalosporinas, fluoroquinolonas e β -lactâmicos (Bartlett, 2006). A alteração da flora normal do intestino derivada da utilização de antibióticos permite a proliferação de *C. difficile* e a produção das suas toxinas. O tratamento ideal para a infeção por *C. difficile* depende do seu grau de envolvimento e da sintomatologia apresentada pelo doente. A antibioterapia deve ser interrompida assim que possível e iniciada terapêutica de suporte (Bartlett, 2002).

Por fim, de modo a minimizar estes eventos, a identificação de possíveis RAM deve estar incluída no diagnóstico diferencial em idosos (Lavan & Gallagher, 2016). Além disso, a deteção e previsão de RAM em idosos deve-se basear na monitorização e na revisão regular de todos os medicamentos prescritos, e dos MNSRM, suplementos e produtos fitoterapêuticos. O não reconhecimento de uma reação a um medicamento pode resultar numa cascata de prescrição, ou seja, é prescrito um medicamento para o novo problema, expondo o doente a um risco contínuo de RAM e a um risco adicional devido ao novo medicamento prescrito. Em adição, as RAM devem ser definidas, registadas e a sua causalidade identificada, a fim de minimizar o seu risco de ocorrência/recorrência e de forma a otimizar os resultados em saúde para doentes idosos (Lavan & Gallagher, 2016).

Diversas ferramentas que ajudam a prever o risco de RAM foram publicadas. Uma revisão sistemática reuniu estudos que desenvolveram e validaram modelos de previsão de RAM para indivíduos com mais de 65 anos. Apenas 4 estudos completavam os critérios de inclusão; contudo, nenhum desses modelos tinha avaliado o impacto da sua implementação. Os autores concluíram que para a implementação destas ferramentas na prática clínica rotineira deve existir esforço na validação externa dos modelos (J. M. Stevenson et al., 2014).

Assim, pode-se assumir que é essencial desenvolver ferramentas robustas de previsão de risco de RAM, particularmente para doentes geriátricos polimedicados. Considerando a heterogeneidade da população idosa, estes instrumentos de previsão poderiam se concentrar em grupos específicos, por exemplo, idosos com maior risco de quedas ou

com comprometimento cognitivo, ou em RAM específicas como hemorragias, hipotensão ou hipoglicemia (Lavan & Gallagher, 2016; J. M. Stevenson et al., 2014).

4.2.4. Interações medicamentosas com antibióticos

A probabilidade de ocorrer uma interação medicamentosa é superior em idosos devido à utilização simultânea de diversos medicamentos. Além disso, este risco aumenta proporcionalmente com a utilização crescente de fármacos e com o acompanhamento por diferentes médicos (Thiers, 2008).

Em 2002 foi realizado um estudo em idosos com o objetivo de analisar a frequência de interações medicamentosas, classificando-as de acordo com a sua gravidade. Foram incluídos 1601 idosos a viver na comunidade, residentes em seis países europeus. Ao longo dos 18 meses de estudo, 46% dos idosos apresentaram, no mínimo, uma interação medicamentosa clinicamente significativa e 10% dessas interações foram classificadas como de elevada gravidade (Björkman et al., 2002)

As interações medicamentosas podem classificar-se como farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, podendo ser evitadas na maioria dos casos (Faulkner, Cox, & Williamson, 2005; Granowitz & Brown, 2008). As interações são de origem farmacocinética se afetarem a ADME ou farmacodinâmica caso exista um efeito direto sobre a função do recetor, interfira com processos de controlo fisiológico/biológico ou induza/iniba um efeito farmacológico (Palleria et al., 2013).

Estas interações podem afetar a efetividade de certos fármacos e aumentar a probabilidade de desenvolver toxicidade. Outros tipos de interações medicamentosas comuns em idosos são as que ocorrem com certos alimentos/nutrientes e plantas medicinais (Mallet, Spinewine, & Huang, 2007). Diversos grupos de clínicos e investigadores desenvolveram listas de interações fármaco-fármaco e fármaco-patologia que devem ser evitadas na população idosa. No entanto, estas listas raramente incluem suplementos alimentares e produtos fitoterapêuticos, tornando-se necessário adaptá-las e atualizá-las (Mallet et al., 2007).

Quando se trata de interações medicamentosas em idosos, especificamente com antibióticos, a literatura existente é reduzida. Uma revisão sistemática reuniu estudos que

mencionavam o termo “prescrição inapropriada de antibióticos” em idosos e foram selecionados 93 estudos, com um total de 160 menções ao termo. Aproximadamente metade das definições estavam relacionadas com ITR superior (17,7%) e inferior (12,9%) e com interações medicamentosas (17,7%) (Baclet et al., 2017). Os antibióticos envolvidos nas interações medicamentosas pertenciam à classe dos macrólidos, das fluoroquinolonas, das sulfonamidas e dos imidazóis (Baclet et al., 2017).

Patel et al., 2013 avaliou as interações em idosos que fazem estatinas e aos quais foi prescrito eritromicina, claritromicina ou azitromicina. Os autores verificaram que a prescrição simultânea de eritromicina ou claritromicina em idosos que utilizam estatinas, especialmente a atorvastatina, apresentavam um risco superior de rabdomiólise e lesão renal aguda (Patel et al., 2013). Adicionalmente, um estudo retrospectivo com idosos com idade superior a 65 anos que utilizavam sulfonilureias (glipizida e glibenclamida) concluiu que a prescrição de claritromicina, de levofloxacina, de ciprofloxacina, de cotrimoxazol e/ou de metronidazol foi associada com episódios hipoglicêmicos graves (Parekh et al., 2014).

Outra interação em idosos, descrita por Baillargeon et al., 2012, é a ocorrência de eventos hemorrágicos em indivíduos a fazer varfarina concomitantemente com macrólidos, fluoroquinolonas, cotrimoxazol e/ou -lactâmicos.

Um estudo transversal avaliou 7100 idosos a fazer bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) que foram admitidos em hospital devido a hipotensão grave (Wright, Gomes, Mamdani, Horn, & Juurlink, 2011). Dos idosos incluídos no estudo, 176 indivíduos encontravam-se a utilizar um antibiótico da classe dos macrólidos. A eritromicina foi o antibiótico mais fortemente associado com o episódio de hipotensão, seguindo-se a claritromicina. O risco de hipotensão estava relacionado com a inibição do citocromo P450 3A4 pelo antibiótico, potenciando o efeito dos BCC. A azitromicina, por não ser inibidora do citocromo, não estava associada ao risco de hipotensão (Wright et al., 2011).

Com o objetivo de caracterizar o risco de admissão hospitalar devido a hipercaliémia, Antoniou et al., 2011 desenvolveram um estudo de caso-controlo com idosos a receber terapêutica com espironolactona. Durante os 18 anos de estudo, ocorreram 6903 admissões por hipercaliémia, das quais 306 ocorreram durante/após um período de 14 dias

de antibioterapia com cotrimoxazol, amoxicilina, norfloxacin ou nitrofurantóina. O cotrimoxazol foi o antibiótico mais frequentemente associado aos episódios de hipercalémia, sendo responsável por 248 admissões hospitalares. A terapêutica com nitrofurantóina também demonstrou aumentar significativamente o risco de hipercalémia. Os autores concluíram que estes antibióticos devem ser evitados, quando possível, em infeções em idosos (Antoniou et al., 2011).

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas ferramentas para auxiliar a identificação e redução de problemas relacionados com medicamentos em idosos, incluindo interações medicamentosas (Bulloch & Olin, 2014). As ferramentas SMOG (*Screening Medications in the Older Drug User*), ARMOR (*Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess*) e TIMER (*Tool to Improve Medications in the Elderly via Review*) são exemplos de instrumentos desenhados com o objetivo de identificar, prever e resolver possíveis interações medicamentosas através da revisão das prescrições ou através de questionários em idosos polimedicados (Bulloch & Olin, 2014). Estas ferramentas são simples, estruturadas e de fácil aplicação; no entanto, pouco utilizadas quando se trata de antibióticos. A inclusão de interações específicas com antibióticos poderá ser benéfica em relação à antibioterapia no idoso e na gestão das interações medicamentosas.

4.2.5. Resistência a antibióticos

A resistência a antimicrobianos é uma ameaça crescente e um problema de saúde pública a nível mundial, com consequências em múltiplos setores. A utilização não racional de antimicrobianos contribui para o aparecimento de resistências, comprometendo a prevenção e o tratamento de diversas infeções. Adicionalmente, os indivíduos com infeções causadas por bactérias resistentes apresentam piores prognósticos e um elevado consumo de recursos de saúde (Rodrigues et al., 2018; World Health Organization, 2014).

Uma revisão sistemática onde foram incluídos 527 estudos identificou e quantificou os fatores de risco de origem humana, animal e ambiental relacionados com a aquisição de resistências a antibióticos em humanos (Chatterjee et al., 2018). Chatterjee e colaboradores concluíram que os três principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistências, de acordo com a frequência e evidência são: 1) a presença de patologias pré-existentes, 2) a utilização de antibióticos e 3) a realização de procedimentos invasivos

(Chatterjee et al., 2018). A figura 4 resume os fatores de risco mais frequentemente reportados para a aquisição de resistências.

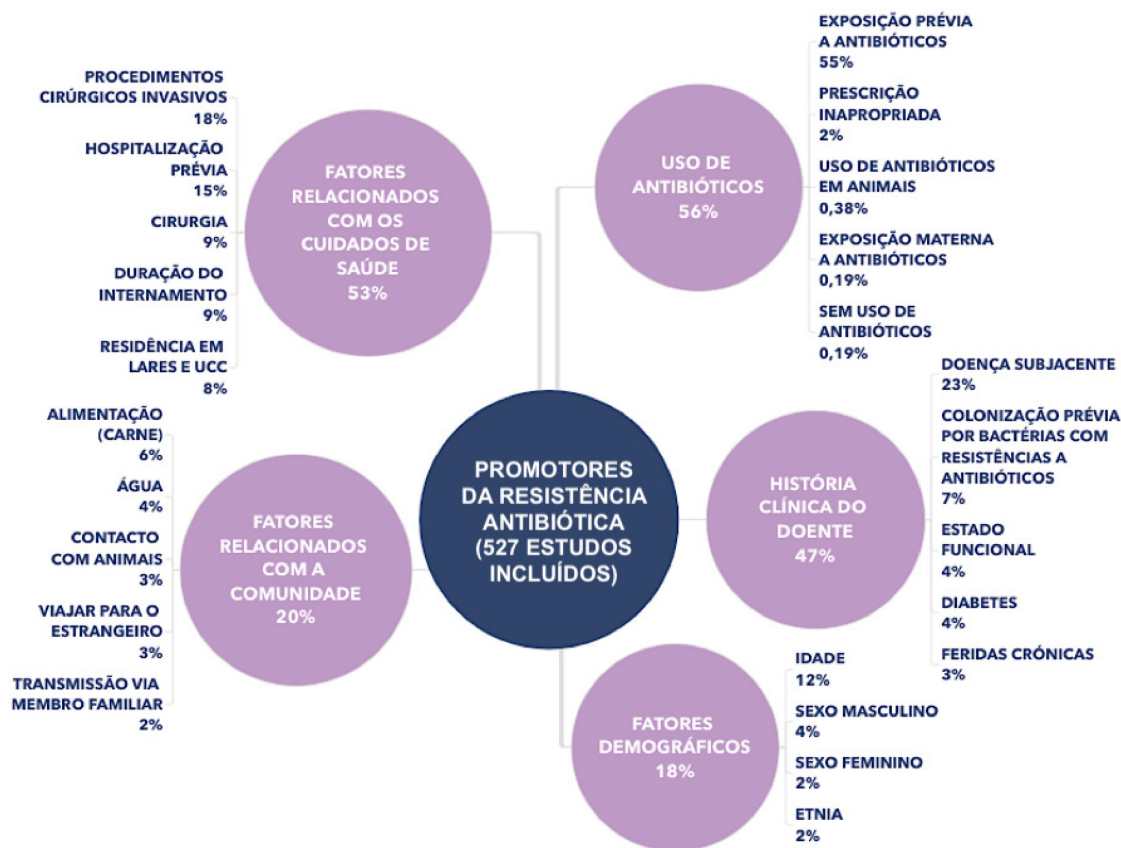


Figura 5. Principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistência a antibióticos, segundo a frequência e a evidência disponível. Adaptado de: Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J., ... Robotham, J. V. (2018, December). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*.

Idosos a residir em lares e em instituições de cuidados de saúde apresentam maior risco de adquirir infecções. Este risco está relacionado com o avançar da idade e com a maior facilidade de propagação de infecções/exposição a agentes infecciosos devido à elevada proximidade com outros residentes (van Buul et al., 2012).

A ocorrência frequente de infecções em lares e residências de idosos pode resultar numa utilização superior de antibióticos, o que, conseqüentemente, pode favorecer o desenvolvimento de resistências a antibióticos (van Buul et al., 2012).

Alguns estudos que abordam esta temática têm sido publicados, referindo que existe maior probabilidade de colonização por bactérias multirresistentes nesta população em

específico. Um estudo retrospectivo de 12 anos comparou as taxas de infecção por MRSA, enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e por bactérias Gram negativo multirresistentes em culturas obtidas nas primeiras 48 horas após a admissão hospitalar (Denkinger, Grant, Denkinger, Gautam, & D'Agata, 2013). Os doentes em estudo foram divididos em dois grupos: indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e indivíduos com idade inferior a 65 anos. Ao longo do estudo verificou-se que a taxa de colonização por bactérias multirresistentes foi estatisticamente superior no grupo com idade ≥ 65 anos para cada uma das espécies avaliadas, em comparação com o outro grupo (Denkinger et al., 2013).

Por fim, as estratégias de prevenção do desenvolvimento de resistências a antibióticos em doentes geriátricos compreende diversas etapas: a propagação, a identificação antecipada de bactérias resistentes, a utilização racional de antibióticos, a consciencialização dos profissionais de saúde e o desenvolvimento de objetivos em saúde (Buowari, 2017; World Health Organization, 2014). De modo a existir uma melhor gestão da utilização de antibióticos têm sido desenvolvidos programas de gestão da utilização de antibióticos tanto em meio hospitalar como em residências de idosos.

5. Programas de gestão da utilização de antibióticos

A otimização do uso de antibióticos é fundamental para tratar eficazmente infeções, proteger os doentes de consequências provocadas pela sua utilização desnecessária e combater as resistências aos antibióticos. Os programas de gestão da utilização de antibióticos (PGUA) contribuem para essa otimização, garantindo o uso racional de antibióticos (indicação, dose e duração corretas) e minimizando os efeitos secundários (IHMT, 2015). A adoção destes programas permite reduzir a prevalência de resistências aos antibióticos, diminuir os custos associados com os cuidados de saúde e o tempo de internamento, e melhorar a prescrição de antibioterapia incluindo problemas com RAM, interações medicamentosas e falhas terapêuticas (CDC, 2019).

Em Portugal foi criado o Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), com carácter de programa prioritário em saúde. O PPCIRA tem como missão coordenar e orientar as estruturas e iniciativas que permitam alcançar taxas de Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) e de microrganismos resistentes aos antimicrobianos o mais baixas possíveis, bem como a monitorização através dos processos de vigilância epidemiológica constante das infeções, do consumo de antibióticos e da incidência de microrganismos multirresistentes (Direção-Geral da Saúde, 2017c). Os objetivos primários são a redução do consumo de antibióticos, através do seu uso racional, a promoção de boas práticas de prevenção e controlo, com o fim de diminuir a transmissão e incidência de infeção e a aquisição de resistências, pois estão diretamente relacionados com o doente e a sociedade. Secundariamente, pretende-se uma redução dos custos associados a estas problemáticas (Parente & Morton, 2018)

De acordo com o CDC, 2019, os elementos-chave para a implementação de um PGUA em meio hospitalar são:

1. Compromisso crítico da administração do hospital;
2. Responsabilidade: líder ou colíderes responsáveis pela gestão e pelos resultados do programa;
3. Conhecimento em Farmácia: farmacêutico responsável pela implementação e melhoria do uso de antibióticos;
4. Ação: implementar intervenções como auditorias prospetivas com *feedback* ou pré-autorização com o intuito de melhorar a utilização de antibióticos; e

- estabelecer diretrizes de tratamento específicas para as instalações onde programa é implementado, dando maior importância às infecções mais comuns, como pneumonia, ITU, IPTM, entre outras;
5. Monitorizar: monitorizar a prescrição de antibióticos, o impacto das intervenções e outros resultados relevantes, como padrões de infeção e de resistência. É fundamental “medir” as intervenções, de modo a avaliar o impacto e a identificar oportunidades de melhoria;
 6. Reportar: o PGUA deve fornecer atualizações regulares aos prescritores, farmacêuticos, enfermeiros e a toda a equipa hospitalar acerca das intervenções e dos seus resultados. Os padrões de resistência a antibióticos devem ser avaliados em colaboração com o laboratório de microbiologia do hospital e comunicadas práticas eficazes de controlo de infeções;
 7. Educar: a educação é uma componente essencial para melhorar a utilização de antibióticos em meio hospitalar e é mais eficaz quando associada a intervenções e à medição dos resultados. As auditorias prospetivas com *feedback* e pré-autorização são bons métodos para fornecer informações sobre o uso de antibióticos. A revisão de casos pode também ajudar a identificar mudanças na terapêutica antibiótica que poderiam ter sido feitas e que no futuro podem ser melhoradas. A educação dos profissionais é mais eficaz quando adaptada às ações mais relevantes para a classe profissional em questão, como orientações sobre técnicas de recolha de amostras biológicas para enfermeiros. A educação do doente é igualmente fundamental, informando-o acerca do antibiótico que está a realizar e o motivo, bem como esclarecer e alertar para os possíveis eventos adversos, sinais e sintomas durante e após finalizar a antibioterapia. A integração dos doentes no desenvolvimento e na revisão de materiais educacionais permite tornar a comunicação mais eficaz.

Em relação ao papel do farmacêutico, as suas intervenções focam-se em documentar as indicações para iniciar antibioterapia, exigindo uma indicação para a prescrição de antibióticos; alterar, quando possível, a via de administração de IV para oral, aumentando a segurança do doente e reduzindo a necessidade de acesso IV; ajustar e otimizar doses em casos de comprometimento orgânico, sobretudo renal e de acordo com as particularidades da infeção; alertar para casos de duplicação terapêutica, por exemplo, em situações onde se está a utilizar agentes com espectros sobrepostos; aconselhar a parar a

antibioterapia, especialmente em casos de profilaxia cirúrgica; detetar e prevenir interações medicamentosas relacionados com o uso de antibióticos (CDC, 2019; IHMT, 2015).

À semelhança do PGUA em meio hospitalar, o CDC desenvolveu também diretrizes e orientações para a implementação destes programas em residências e lares de idosos, dado o elevado consumo de antibióticos nestas instituições. Além disso, a prescrição de antibióticos em idosos a residir nestas instituições nem sempre é necessária ou está inapropriada (CDC, 2017).

Os elementos-chave para a implementação do programa são idênticos aos referidos anteriormente. As residências e outras instituições de cuidados continuados são encorajadas a trabalhar passo a passo, começando por implementar uma ou duas ações e ir adicionando, gradualmente, novas estratégias ao longo do tempo (CDC, 2017). Algumas intervenções sugeridas incluem o desenvolvimento de políticas internas que suportem o uso racional de antibióticos, incluindo revisões dos regimes terapêuticos; padronização de práticas que devem ser aplicadas durante os cuidados de qualquer residente com suspeita de infeção ou que tenha iniciado antibioterapia; melhorar a comunicação de sinais e sintomas, otimizando a utilização de testes de diagnóstico; integração de farmacêuticos como parceiros no apoio à dispensa, monitorização da antibioterapia e desenvolvimento de orientações acerca da gestão das infeções em colaboração com a equipa da instituição; identificação de situações clínicas onde o uso de antibióticos não se considera apropriado, como em casos de bacteriúria assintomática ou profilaxia de ITU (CDC, 2017). Aliado a estas intervenções é essencial ainda que exista monitorização ao longo do programa, medição do impacto das intervenções, bem como a comunicação dos resultados.

Espera-se que as intervenções contribuam para melhorar o uso de antibióticos nestas instituições, reduzir eventos adversos, impedir a aquisição de resistências e obter ganhos em saúde para os residentes.

6. Conclusão

Ao longo dos últimos anos tem-se verificado um aumento exponencial na população idosa. Tal como a nível mundial, Portugal também se tem deparado com estas transformações demográficas, ocupando o quarto lugar do *ranking* mundial dos países com maior percentagem de população com idade igual ou superior a 60 anos.

Ao envelhecer, diversas alterações fisiológicas com origem multifatorial decorrem no idoso. A fragilidade e a sarcopenia são as transformações mais evidentes; contudo, outros fatores como uma alimentação inadequada e com carência de proteínas, a deficiência em vitamina D, o stress oxidativo, a desregulação hormonal e alguns estados inflamatórios também são decisivos. Além disso, existe uma tendência natural para o aumento do tecido adiposo e uma redução da massa muscular.

A prevalência de doenças crónicas e não comunicáveis em idosos é superior, contribuindo para um maior consumo de medicamentos. A polifarmácia apresenta-se como um desafio considerável para a saúde pública, dada a maior probabilidade de ocorrência de eventos adversos, de maior gravidade e com um impacto significativo nos resultados em saúde e nos recursos utilizados.

Adicionalmente, a suscetibilidade a doenças infecciosas é superior em idosos devido a múltiplos fatores, incluindo imunossenescência, modificações funcionais da barreira cutânea e das mucosas, alterações degenerativas nos ossos e nas cartilagens e redução da capacidade respiratória. As infeções mais prevalentes, e com maiores taxas de multimorbilidade e mortalidade em idosos são as: respiratórias, urinárias, da pele e tecidos moles e da corrente sanguínea.

A utilização de agentes antimicrobianos é muito frequente em doentes idosos, particularmente nos que se encontram hospitalizados. Contudo, existem consequências e riscos significativos se a antibioterapia instituída for inadequada, envolvendo a possibilidade de interações medicamentosas, reações adversas relacionadas com as alterações fisiológicas naturais do envelhecimento e a utilização de outra medicação, e ainda o risco de desenvolvimento de resistências.

A prevalência de bactérias multirresistentes em doentes geriátricos é superior em unidades de prestação de cuidados de saúde, sobretudo em hospitais e residências de idosos, onde os agentes mais frequentemente isolados são: *S. pneumoniae* resistente às penicilinas, MRSA, enterococos resistentes à vancomicina e bacilos Gram negativos multirresistentes, como *E. coli* e *K. pneumoniae*.

De modo geral, para que seja instituída uma terapêutica antibiótica adequada e ajustada ao perfil de saúde do doente geriátrico, é fundamental a avaliação inicial de todos os sintomas e sinais apresentados pelo idoso, a identificação do agente etiológico responsável pela infecção, bem como a via de administração mais apropriada. A farmacocinética dos antibióticos na população idosa apresenta variações consideráveis em comparação com a população adulta, especialmente a nível da função renal, tornando-se essencial a recolha de parâmetros como a *clearance* da creatinina e o cálculo da TFG para que a posologia dos antibióticos seja ajustada. Em adição, a utilização não racional de antibióticos contribui para o aparecimento de resistências, comprometendo a prevenção e o tratamento de diversas infeções.

O papel do farmacêutico na abordagem da antibioterapia no doente geriátrico passa por desenvolver protocolos e procedimentos que promovam as boas práticas de prevenção e controlo de infeções, ajustar e otimizar os regimes terapêuticos instituídos, reconhecer e identificar MPI e erros de prescrição, realizar reconciliação farmacoterapêutica, controlar o aparecimento de possíveis RAM, risco de toxicidade e de interações medicamentosas, bem como a promoção da adesão à terapêutica.

O desenvolvimento e manutenção da capacidade funcional do idoso é uma estratégia adotada mundialmente para o envelhecimento saudável e ativo da população geriátrica, permitindo que o idoso seja integrado socialmente e continue a contribuir para a sociedade. A constante procura de evidência na farmacologia clínica e na medicina geriátrica e a colaboração interdisciplinar são fundamentais para otimizar a prescrição antibiótica no doente geriátrico.

7. Bibliografia

- Abdel-Kader, K., & Palevsky, P. M. (2009). Acute kidney injury in the elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 25(3), 331–358. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2009.04.001>
- Abe, S., Chiba, K., Cirincione, B., Grasela, T. H., Ito, K., & Suwa, T. (2009). Population pharmacokinetic analysis of linezolid in patients with infectious disease: Application to lower body weight and elderly patients. *Journal of Clinical Pharmacology*, 49(9), 1071–1078. <https://doi.org/10.1177/0091270009337947>
- About Chakra, C. N., Pepin, J., Sirard, S., & Valiquette, L. (2014). Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: A systematic review. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098400>
- Allan Ronald, M. (2003). The etiology of urinary tract infections: traditional and emerging pathogens. *Disease-a-Month*, 49(February), 71–82. <https://doi.org/10.1067/mda.2003.8>
- Allen, S. (2008). Are inhaled systemic therapies a viable option for the treatment of the elderly patient? *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825020-00001>
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. (2015). American Geriatrics Society 2015: Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227–2246. <https://doi.org/10.1111/jgs.13702>
- Anantharaju, A., Feller, A., & Chedid, A. (2002). Aging liver: A review. *Gerontology*. <https://doi.org/10.1159/000065506>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Angamo, M. T., Chalmers, L., Curtain, C. M., & Bereznicki, L. R. E. (2016, September 23). Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Safety*. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
- Antoniou, T., Gomes, T., Mamdani, M. M., Yao, Z., Hellings, C., Garg, A. X., ...

- Juurlink, D. N. (2011). Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone: Nested case-control study. *BMJ (Online)*, 343(7823). <https://doi.org/10.1136/bmj.d5228>
- Asempa, T. E., & Nicolau, D. P. (2017, October 24). Clostridium difficile infection in the elderly: An update on management. *Clinical Interventions in Aging*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149089>
- Aw, D., Silva, A. B., & Palmer, D. B. (2007, April). Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x>
- Baclet, N., Ficheur, G., Alfandari, S., Ferret, L., Senneville, E., Chazard, E., & Beuscart, J. B. (2017). Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in older patients: a compilation derived from a systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(5), 640–648. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.08.011>
- Baillargeon, J., Holmes, H. M., Lin, Y. L., Raji, M. A., Sharma, G., & Kuo, Y. F. (2012). Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *American Journal of Medicine*, 125(2), 183–189. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.014>
- Baker, N. R., & Blakely, K. K. (2017). Gastrointestinal Disturbances in the Elderly. *Nursing Clinics of North America*, 52(3), 419–431. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.001>
- Banning, M. (2008, October 1). Older people and adherence with medication: a review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2008.02.009>
- Bartlett, J. G. (2002). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England Journal of Medicine*, 346(5), 334–339. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp011603>
- Bartlett, J. G. (2006, November 21). Narrative review: The new epidemic of Clostridium difficile - Associated enteric disease. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-10-200611210-00008>
- Baylis, C. (2009, July). Sexual dimorphism in the aging kidney: Differences in the nitric oxide system. *Nature Reviews Nephrology*. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.90>

- Beard, J. R., Officer, A., De Carvalho, I. A., Sadana, R., Pot, A. M., Michel, J. P., ... Chatterji, S. (2016, May 21). The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *The Lancet*. NIH Public Access. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4)
- Beckett, C. L., Harbarth, S., & Huttner, B. (2015, January). Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2014.08.018>
- Belcher, V. N., Fried, T. R., Agostini, J. V., & Tinetti, M. E. (2006). Views of older adults on patient participation in medication-related decision making. *Journal of General Internal Medicine*, 21(4), 298–303. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00329.x>
- Benet, L. Z., & Hoener, B. A. (2002, March). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121829>
- Bernstein, W. B., Trotta, R. F., Rector, J. T., Tjaden, J. A., Barile, A. J., Martínez, M. D., & Mallet, L. (2003). Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(4), 517–520. <https://doi.org/10.1345/aph.1C361>
- Beveridge, L. A., Davey, P. G., Phillips, G., McMurdo, M. E. T., & Et Mcmurdo, M. (2011). Clinical Interventions in Aging Dovepress Optimal management of urinary tract infections in older people. *Clinical Interventions in Aging*, 6(1), 173–180. <https://doi.org/10.2147/CIA.S13423>
- Björkman, I. K., Fastbom, J., Schmidt, I. K., Bernsten, C. B., Caramona, M., Crealey, G., ... Winterstein, A. (2002). Drug-drug interactions in the elderly. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(11), 1675–1681. <https://doi.org/10.1345/aph.1A484>
- Blatteis, C. M. (2012). Age-dependent changes in temperature regulation - A mini review. *Gerontology*. Karger Publishers. <https://doi.org/10.1159/000333148>
- Blot, S., Cankurtaran, M., Petrovic, M., Vandijck, D., Lizy, C., Decruyenaere, J., ... Vogelaers, D. (2009). Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: A comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Critical Care Medicine*, 37(5), 1634–1641.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819da98e>

- Bourguignon, L., Cazaubon, Y., Debeurme, G., Loue, C., Ducher, M., & Goutelle, S. (2016). Pharmacokinetics of vancomycin in elderly patients aged over 80 years. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *60*(8), 4563–4567. <https://doi.org/10.1128/AAC.00303-16>
- Boyko, T. V., Longaker, M. T., & Yang, G. P. (2018, February 1). Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Advances in Wound Care*. Mary Ann Liebert, Inc. <https://doi.org/10.1089/wound.2016.0697>
- Bressler, A. M., Zimmer, S. M., Gilmore, J. L., & Somani, J. (2004, August 1). Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01109-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01109-0)
- Brown, S. J., & Desmond, P. V. (2002, May 16). Hepatotoxicity of antimicrobial agents. *Seminars in Liver Disease*. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30103>
- Bulloch, M. N., & Olin, J. L. (2014). Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *Journal of the American Pharmacists Association*, *54*(5), 530–537. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2014.13244>
- Buowari, Y. D. (2017). Antibiotic Resistance in the Elderly. *Journal Of Ageing Research And Healthcare*, *1*(4), 11–14. <https://doi.org/10.14302/issn.2474-7785.jarh-16-1396>
- Butler, J. M., & Begg, E. J. (2008). Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clinical Pharmacokinetics*. <https://doi.org/10.2165/00003088-200847050-00002>
- Cabeza, R. (2001). Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scandinavian Journal of Psychology*, *42*(3), 277–286. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11501741>
- Cahir, C., Fahey, T., Teeling, M., Teljeur, C., Feely, J., & Bennett, K. (2010). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(5), 543–552. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03628.x>
- Carlet, J., Collignon, P., Goldmann, D., Goossens, H., Gyssens, I. C., Harbarth, S., ... Voss, A. (2011, July 23). Society's failure to protect a precious resource: Antibiotics. *The Lancet*. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60401-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60401-7)

- Cartet-Farnier, E., Goutelle-Audibert, L., Maire, P., De la Gastine, B., & Goutelle, S. (2017). Implications of using the MDRD or CKD-EPI equation instead of the Cockcroft–Gault equation for estimating renal function and drug dosage adjustment in elderly patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 31(1), 110–119. <https://doi.org/10.1111/fcp.12241>
- CDC. (2017). The Core Elements of Antibiotic Stewardship for Nursing Homes. Retrieved from <http://www.cdc.gov/longtermcare/index.html>
- CDC. (2019). The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 23(3), 2019. Retrieved from <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>.
- Cerri, A. P., Bellelli, G., Mazzone, A., Pittella, F., Landi, F., Zambon, A., & Annoni, G. (2015). Sarcopenia and malnutrition in acutely ill hospitalized elderly: Prevalence and outcomes. *Clinical Nutrition*, 34(4), 745–751. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.015>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Chatterjee, A., Modarai, M., Naylor, N. R., Boyd, S. E., Atun, R., Barlow, J., ... Robotham, J. V. (2018, December). Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2)
- Cheitlin, M. D. (2003). Cardiovascular physiology - Changes with aging. In *American Journal of Geriatric Cardiology* (Vol. 12, pp. 9–13). John Wiley & Sons, Ltd (10.1111). <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2003.01751.x>
- Cheng, Y. J., Nie, X. Y., Chen, X. M., Lin, X. X., Tang, K., Zeng, W. T., ... Wu, S. H. (2015). The role of macrolide antibiotics in increasing cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(20), 2173–2184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.029>
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>

- Chu, S. -y, Wilson, D. S., Guay, D. R. P., & Craft, C. (1992). Clarithromycin Pharmacokinetics in Healthy Young and Elderly Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 32(11), 1045–1049. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1992.tb03809.x>
- Cios, A., Wyska, E., Szymura-Oleksiak, J., & Grodzicki, T. (2014). Population pharmacokinetic analysis of ciprofloxacin in the elderly patients with lower respiratory tract infections. *Experimental Gerontology*, 57, 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.05.013>
- Cojutti, P. G., Ramos-Martin, V., Schiavon, I., Rossi, P., Baraldo, M., Hope, W., & Pea, F. (2017). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in acutely hospitalized older patients with various degrees of renal function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.02134-16>
- Compton, G. A. (2013, May). Bacterial skin and soft tissue infections in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.01.002>
- Corsonello, A., Pedone, C., & Incalzi, R. (2010). Age-Related Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Changes and Related Risk of Adverse Drug Reactions. *Current Medicinal Chemistry*, 17(6), 571–584. <https://doi.org/10.2174/092986710790416326>
- Cylus, J., Normand, C., & Figueras, J. (2018). WILL POPULATION AGEING SPELL THE END OF THE WELFARE STATE? A review of evidence and policy options. Retrieved from www.euro.who.int
- De La Rica, A. S., Gilsanz, F., & Maseda, E. (2016). Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Annals of Translational Medicine*, 4(17), 4–9. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.59>
- De Martinis, M., Franceschi, C., Monti, D., & Ginaldi, L. (2005). Inflamm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS Letters*, 579(10), 2035–2039. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.02.055>
- De Vriese, A. S., Van Coster, R., Smet, J., Seneca, S., Lovering, A., Van Haute, L. L., ... Boelaert, J. R. (2006). Linezolid-Induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis. *Clinical Infectious Diseases*, 42(8), 1111–1117.

<https://doi.org/10.1086/501356>

- Debast, S. B., Bauer, M. P., Kuijper, E. J., Allerberger, F., Bouza, E., Coia, J. E., ... Widmer, A. F. (2014). European society of clinical microbiology and infectious diseases: Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*, 20(S2), 1–26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>
- Debord, J., Charmes, J. P., Marquet, P., Merle, L., & Lachâtre, G. (1997). Population pharmacokinetics of amikacin in geriatric patients studied with the NPEM-2 algorithm. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 35(1), 24–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9021438>
- Denkinger, C. M., Grant, A. D., Denkinger, M., Gautam, S., & D'Agata, E. M. C. (2013). Increased multi-drug resistance among the elderly on admission to the hospital-A 12-year surveillance study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(1), 227–230. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.05.006>
- Diaz, L., & Ciurea, A. M. (2012). Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatologic Therapy*, 25(1), 12–22. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01494.x>
- Direção-Geral da Saúde. (2011a). Antibioterapia na Pneumonia Adquirida na Comunidade em Adultos Imunocompetentes, 1–17.
- Direção-Geral da Saúde. (2011b). *Normas e Orientações Clínicas: Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade)*. Retrieved from <https://nocs.pt/tratamento-itu-comunidade-adultos/>
- Direção-Geral da Saúde. (2017a). *Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável - 2017-2025*. Direção-Geral de Saúde. Retrieved from <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf>
- Direção-Geral da Saúde. (2017b). *Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025*. Retrieved from <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf>
- Direção-Geral da Saúde. (2017c). *Progama de prevenção e controlo de infeções e de resistência aos antimicrobianos*. (Direção-Geral da Saúde, Ed.). <https://doi.org/2184-1179>

- Dodds, C. (2006). Physiology of ageing. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 7(12), 456–458. <https://doi.org/10.1053/j.mpaic.2006.09.011>
- Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), 5–7. <https://doi.org/10.1177/2042098612469335>
- Dubberke, E. R., Carling, P., Carrico, R., Donskey, C. J., Loo, V. G., Clifford McDonald, L., ... Gerding, D. N. (2014). Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 35(6), 628–645. <https://doi.org/10.1086/522262>
- Dumic, I., Nordin, T., Jecmenica, M., Stojkovic Lalosevic, M., Milosavljevic, T., & Milovanovic, T. (2019). Gastrointestinal tract disorders in older age. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6757524>
- European Commission. (2012). Active Ageing. *Quality in Ageing and Older Adults*, 13(2), 73–88. <https://doi.org/10.1108/qaoa.2012.55913baa.007>
- Eurostats. (2015). Causes of death statistics. *Eurostats*, 1–8. Retrieved from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics_-_people_over_65#Frequency_of_the_main_causes_of_death_in_the_EU_for_the_elderly_and_for_younger_people
- Ewan, V., Hellyer, T., Newton, J., & Simpson, J. (2017). New horizons in hospital acquired pneumonia in older people. *Age and Ageing*, 46(3), 352–358. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx029>
- Faulkner, C. M., Cox, H. L., & Williamson, J. C. (2005). Unique Aspects of Antimicrobial Use in Older Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40(7), 997–1004. <https://doi.org/10.1086/428125>
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Ferrara, A. M. (2007). A brief review of moxifloxacin in the treatment of elderly patients with community-acquired pneumonia (CAP). *Clinical Interventions in Aging*. Dove

- Press. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18044134>
- Foster, M. C., Hwang, S. J., Larson, M. G., Lichtman, J. H., Parikh, N. I., Vasani, R. S., ... Fox, C. S. (2008). Overweight, Obesity, and the Development of Stage 3 CKD: The Framingham Heart Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(1), 39–48. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.003>
- Fox, C. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Culeton, B., Wilson, P. W. F., & Levy, D. (2004). Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *Journal of the American Medical Association*, 291(7), 844–850. <https://doi.org/10.1001/jama.291.7.844>
- Franchini, M. (2006, November). Hemostasis and aging. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2006.06.004>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., ... McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146–M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Frieden, T. (2013). Antibiotic resistance threats in the United States. *Centers for Disease Control and Prevention*, 114. <https://doi.org/CS239559-B>
- Gaieski, D. F., Mikkelsen, M. E., Band, R. A., Pines, J. M., Massone, R., Furia, F. F., ... Goyal, M. (2010). Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical Care Medicine*, 38(4), 1045–1053. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cc4824>
- Galan, N. (2018, July). What are the symptoms of a UTI in older people. <https://doi.org/10.1002/tre.33>
- Gallagher, P., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): Application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age and Ageing*, 37(6), 673–679. <https://doi.org/10.1093/ageing/afn197>
- Gath, J., Charles, B., Sampson, J., & Smithurst, B. (1995). Pharmacokinetics and Bioavailability of Flucloxacillin in Elderly Hospitalized Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35(1), 31–36. <https://doi.org/10.1002/j.1552->

4604.1995.tb04742.x

- Gavazzi, G., Mallaret, M. R., Couturier, P., Iffenecker, A., & Franco, A. (2002). Bloodstream infection: Differences between young-old, old, and old-old patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(10), 1667–1673. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50458.x>
- Geiger, H., & Rudolph, K. L. (2009, July). Aging in the lympho-hematopoietic stem cell compartment. *Trends in Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.it.2009.03.010>
- Gharbi, M., Drysdale, J. H., Lishman, H., Goudie, R., Molokhia, M., Johnson, A. P., ... Aylin, P. (2019). Antibiotic management of urinary tract infection in elderly patients in primary care and its association with bloodstream infections and all cause mortality: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 364, 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmj.l525>
- Ghose, C. (2013, September). Clostridium difficile infection in the twenty-first century. *Emerging Microbes and Infections*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1038/emi.2013.62>
- Goldberg, M. R., Wong, S. L., Shaw, J. P., Kitt, M. M., & Barriere, S. L. (2010). Single-dose pharmacokinetics and tolerability of telavancin in elderly men and women. *Pharmacotherapy*, 30(8), 806–811. <https://doi.org/10.1592/phco.30.8.806>
- Goto, M., & Al-Hasan, M. N. (2013, June). Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12195>
- Granowitz, E. V., & Brown, R. B. (2008, April). Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Critical Care Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011>
- Greenblatt, D. J., Harmatz, J. S., Von Moltke, L. L., Wright, C. E., & Shader, R. I. (2004). Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 76(5), 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2004.07.009>
- Greenfield, S., Apolone, G., McNeil, B. J., & Cleary, P. D. (1993). The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Medical Care*, 31(2), 141–154.

<https://doi.org/10.1097/00005650-199302000-00005>

- Grill, M. F., & Maganti, R. K. (2011). Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(3), 381–393. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x>
- Guthrie, O. W. (2008, July 30). Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.04.015>
- Haynes, R., Yao, X., Degani, A., Kripalani, S., Garg, A., & McDonald, H. (2005). Interventions for enhancing medication adherence. In R. B. Haynes (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD000011). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000011.pub2>
- Henriques, M. A., Costa, M. A., & Cabrita, J. (2012). Adherence and medication management by the elderly. *Journal of Clinical Nursing*, 21(21–22), 3096–3105. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04144.x>
- Hepper, H. J., Sieber, C., Cornel, S., Walger, P., Peter, W., Bahrmann, P., ... Katrin, S. (2013). Infections in the elderly. *Critical Care Clinics*, 29(3), 757–774. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.016>
- Heppner, H. J., Cornel, S., Peter, W., Philipp, B., & Katrin, S. (2013). Infections in the Elderly. *Critical Care Clinics*, 29(3), 757–774. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.016>
- Hernández, C., Fehér, C., Soriano, A., Marco, F., Almela, M., Cobos-Trigueros, N., ... Martínez, J. A. (2015). Clinical characteristics and outcome of elderly patients with community-onset bacteremia. *Journal of Infection*, 70(2), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2014.09.002>
- High, K. (2007, August). Immunizations in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2007.03.007>
- High, K. P., Bradley, S. F., Gravenstein, S., Mehr, D. R., Quagliarello, V. J., Richards, C., & Yoshikawa, T. T. (2009). Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 Update by the infectious diseases society of America. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(3), 375–394. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02175.x>

- Hilmer, S. N., McLachlan, A. J., & Le Couteur, D. G. (2007). Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 21(3), 217–230. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x>
- Hilmer, S. N., Tran, K., Rubie, P., Wright, J., Gnjdjic, D., Mitchell, S. J., ... Carroll, P. R. (2011). Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 224–231. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03825.x>
- Hohl, C. M., Dankoff, J., Colacone, A., & Afilalo, M. (2001). Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 38(6), 666–671. <https://doi.org/10.1067/mem.2001.119456>
- Hounkpatin, H. O., Fraser, S. D. S., Glidewell, L., Blakeman, T., Lewington, A., & Roderick, P. J. (2019). Predicting Risk of Recurrent Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Nephron*, 142(2), 83–90. <https://doi.org/10.1159/000497385>
- Huang, W. T., Hsu, Y. J., Chu, P. L., & Lin, S. H. (2009, August). Neurotoxicity associated with standard doses of piperacillin in an elderly patient with renal failure. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8373-3>
- Hughes, C. M. (2004). Medication non-adherence in the elderly: How big is the problem? *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.2165/00002512-200421120-00004>
- IDSA. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines. *Clinical Infectious Diseases* ®, 63(5), 61–111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- IHMT. (2015). *Guia prático para a implementação de Programas de Gestão de Utilização de Antibióticos*. Retrieved from <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation.html>
- Ikeda, A. K., Prince, A. A., Chen, J. X., Lieu, J. E. C., & Shin, J. J. (2018). Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *The Laryngoscope*, 128(1), 228–236. <https://doi.org/10.1002/lary.26799>
- INE. (2018). *Estimativas de População Residente em Portugal*. Retrieved from https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUE_Sdest_boui=354227526&DESTAQUESmodo=2

- Jaiswal, S., Fontanillas, P., Flannick, J., Manning, A., Grauman, P. V., Mar, B. G., ... Ebert, B. L. (2014). Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *New England Journal of Medicine*, *371*(26), 2488–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408617>
- Janknegt, R., Boogaard-Van den Born, J., Hameleers, B. A. M. J., Hooymans, P. M., Rang, J., Smits, C. A. M., & Willems Thissen, M. E. (1992). Pharmacokinetics of amoxicillin in elderly in-patients. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*, *14*(1), 27–29. <https://doi.org/10.1007/BF01989222>
- Juthani-Mehta, M., & Quagliarello, V. J. (2010). Infectious Diseases in the Nursing Home Setting: Challenges and Opportunities for Clinical Investigation. *Clinical Infectious Diseases*, *51*(8), 931–936. <https://doi.org/10.1086/656411>
- Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A., Palmer, L. B., ... Brozek, J. L. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, *63*(5), e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- Kaye, K. S., Marchaim, D., Chen, T. Y., Chopra, T., Anderson, D. J., Choi, Y., ... Schmader, K. E. (2011). Predictors of nosocomial bloodstream infections in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(4), 622–627. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03289.x>
- Khan, S. S., Singer, B. D., & Vaughan, D. E. (2017). Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. <https://doi.org/10.1111/acel.12601>
- Kim, I. H., Kisseleva, T., & Brenner, D. A. (2015). Aging and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, *31*(3), 184–191. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000176>
- Kim, J., & Parish, A. L. (2017, September). Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nursing Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>
- Kirkwood, T. B. L. (2005). Understanding the odd science of aging. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.027>

- Kish, T. D., Chang, M. H., & Fung, H. B. (2010). Treatment of skin and soft tissue infections in the Elderly: A review. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, 8(6), 485–513. [https://doi.org/10.1016/S1543-5946\(10\)80002-9](https://doi.org/10.1016/S1543-5946(10)80002-9)
- Klotz, U. (2009, May). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabolism Reviews*. <https://doi.org/10.1080/03602530902722679>
- Kottner, J., Cuddigan, J., Carville, K., Balzer, K., Berlowitz, D., Law, S., ... Haesler, E. (2019). Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *Journal of Tissue Viability*, 28(2), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.01.001>
- Krishnan, A. V., & Kiernan, M. C. (2007, March). Uremic neuropathy: Clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle and Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.20713>
- Lalley, P. M. (2013, July). The aging respiratory system-Pulmonary structure, function and neural control. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.012>
- Lavan, A. H., & Gallagher, P. (2016). Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. <https://doi.org/10.1177/2042098615615472>
- Lavan, A. H., O'Grady, J., & Gallagher, P. F. (2015). Appropriate prescribing in the elderly: Current perspectives. *World Journal of Pharmacology*, 4(2), 193. <https://doi.org/10.5497/wjp.v4.i2.193>
- Le Couteur, D. G., Warren, A., Cogger, V. C., Smedsrød, B., Sørensen, K. K., De Cabo, R., ... McCuskey, R. S. (2008). Old age and the hepatic sinusoid. *Anatomical Record*, 291(6), 672–683. <https://doi.org/10.1002/ar.20661>
- Lee, S. H., Yim, S. J., & Kim, H. C. (2016). Aging of the respiratory system. *Kosin Medical Journal*, 31(205), 11–18. <https://doi.org/10.7180/kmj.2016.31.1.11>
- Leffler, D. A., & Lamont, J. T. (2015, April 16). Clostridium difficile infection. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403772>
- Levy, J. (2000). The effects of antibiotic use on gastrointestinal function. *American*

- Journal of Gastroenterology*, 95(1 SUPPL.), S8-10. [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(99\)00808-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(99)00808-4)
- Liang, S. Y. (2016). Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 34(3), 501–522. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.04.005>
- Lin, C. S., Cheng, C. J., Chou, C. H., & Lin, S. H. (2007). Piperacillin/tazobactam-induced seizure rapidly reversed by high flux hemodialysis in a patient on peritoneal dialysis. *American Journal of the Medical Sciences*, 333(3), 181–184. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31803195e7>
- Lin, Y. F., Yang, C. H., Sindy, H., Lin, J. Y., Hui, C. Y. R., Tsai, Y. C., ... Chung, W. H. (2014). Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 58(10), 1377–1385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu126>
- Linn, B. S., Linn, M. W., & Gurel, L. (1968). Cumulative Illness Rating Scale. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16(5), 622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>
- Lipsky, B. A. (2007, April). Empirical therapy for diabetic foot infections: Are there clinical clues to guide antibiotic selection? *Clinical Microbiology and Infection*, 13(4), 351–353. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01697.x>
- Lipsky, B. A., Berendt, A. R., Cornia, P. B., Pile, J. C., Peters, E. J. G., Armstrong, D. G., ... Senneville, E. (2012). IDSA diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12), 132–173. <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>
- Liu, X., Ma, J., Huang, L., Zhu, W., Yuan, P., Wan, R., & Hong, K. (2017, November). Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*. Wolters Kluwer Health. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008273>
- Ljungberg, B., & Nilsson-Ehle, I. (1988). Comparative pharmacokinetics of ceftazidime in young, healthy and elderly, acutely ill males. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 34(2), 179–186. <https://doi.org/10.1007/BF00614556>
- Loft, S., Egsmose, C., Sonne, J., Poulsen, H. E., Døssing, M., & Andreasen, P. B. (1990). Metronidazole Elimination is Preserved in the Elderly. *Human & Experimental Toxicology*, 9(3), 155–159. <https://doi.org/10.1177/096032719000900306>

- Lucado, J., Gould, C., & Elixhauser, A. (2012). *Clostridium Difficile Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22574332>
- MacNee, W., Rabinovich, R. A., & Choudhury, G. (2014). Ageing and the border between health and Disease. *European Respiratory Journal*, *44*(5), 1332–1352. <https://doi.org/10.1183/09031936.00134014>
- Magrone, T., & Jirillo, E. (2013). The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immunity and Ageing*, *10*(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-31>
- Mahant, S., Mahant, P., & Shobhane, U. (2015). How to approach drug-induced agranulocytosis in ICU. *The Egyptian Journal of Haematology*, *40*(3), 109. <https://doi.org/10.4103/1110-1067.164724>
- Majcher-Peszynska, J., Loebermann, M., Klammt, S., Frimmel, S., Mundkowski, R. G., Welte, T., ... Rainer, G. (2014). Ampicillin/sulbactam in elderly patients with community-acquired pneumonia. *Infection*, *42*(1), 79–87. <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0518-8>
- Mallet, L., Spinewine, A., & Huang, A. (2007, July 14). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61092-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61092-7)
- Mangoni, A. A., & Jackson, S. H. D. (2004, January). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x>
- Marengoni, A., Angleman, S., Melis, R., Mangialasche, F., Karp, A., Garmen, A., ... Fratiglioni, L. (2011, September). Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>
- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>

- Mattappalil, A., & Mergenhagen, K. A. (2014). Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: A review. *Clinical Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.020>
- McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., ... Wilcox, M. H. (2018). Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- McLean, A. J., & Le Couteur, D. G. (2004, June). Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacological Reviews*. <https://doi.org/10.1124/pr.56.2.4>
- Melov, S. (2004, October). Modeling mitochondrial function in aging neurons. *Trends in Neurosciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.004>
- Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., ... Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(7), E45–E67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Micek, S. T., Welch, E. C., Khan, J., Pervez, M., Doherty, J. A., Reichley, R. M., & Kollef, M. H. (2010). Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(5), 1742–1748. <https://doi.org/10.1128/AAC.01365-09>
- Ministério da Saúde. (2018). *Retrato da Saúde*. SNS. <https://doi.org/10.13427/j.cnki.njyi.2018.01.001>
- Morley, J. E. (2016). Frailty and sarcopenia in elderly. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128, 439–445. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1087-5>
- Motter, F. R., Fritzen, J. S., Hilmer, S. N., Paniz, É. V., & Paniz, V. M. V. (2018). Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(6), 679–700. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2446-0>
- Mounsey, A., Raleigh, M., & Wilson, A. (2015). Management of constipation in older adults. *American Family Physician*, 92(6), 500–504.

- Mouton, C. P., Bazaldua, O. V., Pierce, B., & Espino, D. V. (2001). Common infections in older adults. *American Family Physician*. Retrieved from www.aafp.org/afpAMERICANFAMILYPHYSICIAN257
- Mukker, J. K., Singh, R. S. P., & Derendorf, H. (2016). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Elderly Population (pp. 139–151). https://doi.org/10.1007/978-3-319-43099-7_10
- Muralidharan, G., Fruncillo, R. J., Micalizzi, M., Raible, D. G., & Troy, S. M. (2005). Effects of age and sex on single-dose pharmacokinetics of tigecycline in healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49(4), 1656–1659. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1656-1659.2005>
- Musson, D. G., Majumdar, A., Holland, S., Birk, K., Xi, L., Mistry, G., ... Rogers, J. D. (2004). Pharmacokinetics of Total and Unbound Ertapenem in Healthy Elderly Subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(2), 521–524. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.2.521-524.2004>
- Nagler, R. M., & Hershkovich, O. (2005). Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. *Archives of Oral Biology*, 50(1), 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2004.07.012>
- Narita, M., Tsuji, B. T., & Yu, V. L. (2007, August). Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1592/phco.27.8.1189>
- Navarro, A., & Boveris, A. (2010). Brain mitochondrial dysfunction in aging, neurodegeneration, and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00034>
- Nicolle, L. E. (2016a). Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults. *Current Geriatrics Reports*, 5(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s13670-016-0157-x>
- Nicolle, L. E. (2016b). Urinary Tract Infections in the Older Adult. *Clinics in Geriatric Medicine*, 32(3), 523–538. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.03.002>
- Nicolle, L. E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J. C., Schaeffer, A., & Hooton, T. M. (2005). Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40(5), 643–654. <https://doi.org/10.1086/427507>

- Noreddin, A., El-Khatib, W., Haynes, V., & El-Khatib, W. (2008). Optimal Dosing Design for Antibiotic Therapy in the Elderly: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Perspective. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 3(1), 45–52. <https://doi.org/10.2174/157489108783413191>
- O'mahony, D., O'sullivan, D., Byrne, S., O'connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age and Ageing*, 44(2), 213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>
- O'Sullivan, E. D., Hughes, J., & Ferenbach, D. A. (2017). Renal aging: Causes and consequences. *Journal of the American Society of Nephrology*. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015121308>
- Ong, L. Z., Tambyah, P. A., Lum, L. H., Low, Z. J., Cheng, I., Murali, T. M., ... Chua, H. R. (2016). Aminoglycoside-associated acute kidney injury in elderly patients with and without shock. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(11), 3250–3257. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw296>
- Orr, W. C., & Chen, C. L. (2002). Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 283(6), G1226–G1231. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00276.2002>
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofrè, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., ... Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(7), 601–610. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516494>
- Parekh, T. M., Raji, M., Lin, Y. L., Tan, A., Kuo, Y. F., & Goodwin, J. S. (2014). Hypoglycemia after antimicrobial drug prescription for older patients using sulfonylureas. *JAMA Internal Medicine*, 174(10), 1605–1612. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3293>
- Parente, D. M., & Morton, J. (2018). Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Medical Clinics of North America*, 102(5), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.05.009>
- Parsons, B. N., Ijaz, U. Z., D'Amore, R., Burkitt, M. D., Eccles, R., Lenzi, L., ...

- Pritchard, D. M. (2017). Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathogens*, *13*(11), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006653>
- Pasina, L., Brucato, A. L., Falcone, C., Cucchi, E., Bresciani, A., Sottocorno, M., ... Nobili, A. (2014). Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs and Aging*, *31*(4), 283–289. <https://doi.org/10.1007/s40266-014-0163-7>
- Patel, A. M., Shariff, S., Bailey, D. G., Juurlink, D. N., Gandhi, S., Mamdani, M., ... Garg, A. X. (2013). Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription. *Annals of Internal Medicine*, *158*(12), 869–876. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00004>
- Payne, R. A., & Avery, A. J. (2011, February). Polypharmacy: One of the greatest prescribing challenges in general practice. *British Journal of General Practice*, *61*(583), 83–84. <https://doi.org/10.3399/bjgp11X556146>
- Pea, F. (2015, October). Antimicrobial treatment of bacterial infections in frail elderly patients: The difficult balance between efficacy, safety and tolerability. *Current Opinion in Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.06.006>
- Pea, F. (2018, October 3). Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1528226>
- Peters, R. (2006). Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal*, *82*(964), 84–88. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- Phair, J. P., Hsu, C. S., & Hsu, Y. L. (2007). Ageing and Infection. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 2, pp. 143–159). Elsevier. <https://doi.org/10.1002/9780470513583.ch10>
- Pongpipatpaiboon, K., Kondo, I., Onogi, K., Mori, S., Ozaki, K., Osawa, A., ... Tanimoto, M. (2018). Preliminary Study on Prevalence and Associated Factors with Sarcopenia in a Geriatric Hospitalized Rehabilitation Setting. *The Journal of Frailty & Aging*, *7*(1), 47–50. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.40>
- Pruitt, R. N., & Lacy, D. B. (2012). Toward a structural understanding of *Clostridium*

- difficile toxins A and B. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00028>
- Ramakant, P., Verma, A. K., Misra, R., Prasad, K. N., Chand, G., Mishra, A., ... Mishra, S. K. (2011). Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: Time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*, 54(1), 58–64. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1893-7>
- Rao, T. S. S. (2018, February). Clinical practice guidelines for elderly. *Indian Journal of Psychiatry*, 60(7), S297–S298. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.224468>
- Rebelo, M., Pereira, B., Lima, J., Decq-Mota, J., Vieira, J. D., & Costa, J. N. (2011). Predictors of in-hospital mortality in elderly patients with bacteraemia admitted to an Internal Medicine Ward. *International Archives of Medicine*, 4(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-4-33>
- Renom-Guiteras, A., Meyer, G., & Thürmann, P. A. (2015). The EU(7)-PIM list: A list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(7), 861–875. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1860-9>
- Ress, B. D., & Gross, E. M. (2000). Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin ototoxicity. A case report. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 109(4), 435–437. <https://doi.org/10.1177/000348940010900416>
- Reunes, S., Rombaut, V., Vogelaers, D., Brusselaers, N., Lizy, C., Cankurtaran, M., ... Blot, S. (2011). Risk factors and mortality for nosocomial bloodstream infections in elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*, 22(5), e39–e44. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.02.004>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>
- Riccobene, T., Jakate, A., & Rank, D. (2014). A series of pharmacokinetic studies of ceftaroline fosamil in select populations: Normal subjects, healthy elderly subjects, and subjects with renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54(7), 742–752.

<https://doi.org/10.1002/jcph.265>

- Riechman, S. E., Schoen, R. E., Weissfeld, J. L., Thaete, F. L., & Kriska, A. M. (2002). Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obesity Research*, *10*(10), 1065–1073. <https://doi.org/10.1038/oby.2002.144>
- Rodrigues, M. do R., Lebre, A. I., Alves, A., Félix, A. M., Tavares, D., Noriega, E., ... Pacheco, P. (2018). Infecções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário 2018. *Direção Geral Da Saúde*, *33*. Retrieved from www.dgs.pt
- Routledge, P. A., O'Mahony, M. S., & Woodhouse, K. W. (2004, August 29). Adverse drug reactions in elderly patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x>
- Rucker, J. C., Hamilton, S. R., Bardenstein, D., Isada, C. M., & Lee, M. S. (2006). Linezolid-associated toxic optic neuropathy. *Neurology*, *66*(4), 595–598. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000201313.24970.b8>
- Saeed, M. A., Vlasakakis, G., & Della Pasqua, O. (2015). Rational use of medicines in older adults: Can we do better during clinical development? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *97*(5), 440–443. <https://doi.org/10.1002/cpt.87>
- Salles, N. (2007). Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. *Digestive Diseases*. <https://doi.org/10.1159/000099474>
- Sánchez-Rodríguez, D., Calle, A., Contra, A., Ronquillo, N., Rodríguez-Marcos, A., Vázquez-Ibar, O., ... Inzitari, M. (2016). Sarcopenia in post-acute care and rehabilitation of older adults: A review. *European Geriatric Medicine*, *7*(3), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2015.11.001>
- Schmucker, D. L. (2001). Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: A paradox. *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.2165/00002512-200118110-00005>
- Schmucker, D. L., & Sanchez, H. (2011). Liver regeneration and aging: A current perspective. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, *2011*. <https://doi.org/10.1155/2011/526379>
- Schröder, W., Sommer, H., Gladstone, B. P., Foschi, F., Hellman, J., Evengard, B., & Tacconelli, E. (2016). Gender differences in antibiotic prescribing in the community:

- A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(7), 1800–1806. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw054>
- Scripcaru, G., Mateus, C., & Nunes, C. (2017). Adverse drug events - Analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. *PLoS ONE*, 12(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178626>
- Sendi, P., Johansson, L., & Norrby-Teglund, A. (2008, April 12). Invasive group B streptococcal disease in non-pregnant adults: A review with emphasis on skin and soft-tissue infections. *Infection*. <https://doi.org/10.1007/s15010-007-7251-0>
- Sera, L. C., & McPherson, M. L. (2012, May). Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Changes Associated with Aging and Implications for Drug Therapy. *Clinics in Geriatric Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2012.01.007>
- Sergi, G., Trevisan, C., Zanforlini, B. M., Veronese, N., & Manzato, E. (2018). Age-Related Changes in Body Composition and Energy Metabolism (pp. 21–25). https://doi.org/10.1007/978-3-319-57406-6_3
- Smoliner, C., Sieber, C. C., & Wirth, R. (2014). Prevalence of sarcopenia in geriatric hospitalized patients. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(4), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.11.027>
- Søgaard, M., Schønheyder, H. C., Riis, A., Sørensen, H. T., & Nørgaard, M. (2008). Short-term mortality in relation to age and comorbidity in older adults with community-acquired bacteremia: A population-based cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(9), 1593–1600. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01855.x>
- Spinewine, A., Schmader, K. E., Barber, N., Hughes, C., Lapane, K. L., Swine, C., & Hanlon, J. T. (2007, July 14). Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61091-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61091-5)
- Stahlmann, R., & Lode, H. (2010, March 1). Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000>
- Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Dellinger, E. P., Goldstein, E. J. C., Gorbach, S. L., ... Wade, J. C. (2014). Practice Guidelines for the Diagnosis and

- Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
- Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., Everett, E. D., Dellinger, P., Goldstein, E. J. C., ... Wade, J. C. (2005). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*, 41(10), 1373–1406. <https://doi.org/10.1086/497143>
- Stevenson, J. M., Williams, J. L., Burnham, T. G., Prevost, A. T., Schiff, R., Erskine, S. D., & Davies, J. G. (2014). Predicting adverse drug reactions in older adults; A systematic review of the risk prediction models. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 1581–1593. <https://doi.org/10.2147/CIA.S65475>
- Stevenson, K. B., Moore, J., Colwell, H., & Sleeper, B. (2005). Standardized Infection Surveillance in Long-Term Care Interfacility Comparisons From a Regional Cohort of Facilities. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 26(3), 231–238. <https://doi.org/10.1086/502532>
- Strait, J. B., & Lakatta, E. G. (2012, January 1). Aging-Associated Cardiovascular Changes and Their Relationship to Heart Failure. *Heart Failure Clinics*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>
- Swerdlow, R. H. (2011). Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1812(12), 1630–1639. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.012>
- Tajir, K., & Shimizu, Y. (2013). Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World Journal of Gastroenterology*, 19(46), 8459–8467. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8459>
- Thiers, B. H. (2008). The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Yearbook of Dermatology and Dermatologic Surgery*, 2008, 250–251. [https://doi.org/10.1016/s0093-3619\(08\)70872-4](https://doi.org/10.1016/s0093-3619(08)70872-4)
- Toescu, E. C., & Vreugdenhil, M. (2010). Calcium and normal brain ageing. *Cell Calcium*, 47(2), 158–164. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.11.013>
- Torres, A., Cillóniz, C., Blasi, F., Chalmers, J. D., Gaillat, J., Dartois, N., ... Welte, T. (2018, April 1). Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults

- across Europe: A literature review. *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.007>
- Torres, A., Peetermans, W. E., Viegi, G., & Blasi, F. (2013). Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: A literature review. *Thorax*, *68*(11), 1057–1065. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204282>
- Trifiro, G., & Spina, E. (2011). Age-related Changes in Pharmacodynamics: Focus on Drugs Acting on Central Nervous and Cardiovascular Systems. *Current Drug Metabolism*, *12*(7), 611–620. <https://doi.org/10.2174/138920011796504473>
- Turnheim, K. (1998, November). Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs and Aging*. <https://doi.org/10.2165/00002512-199813050-00003>
- U., G., M., K., M., M., Y., T., K., P., G., S., ... R., M. (2014, December 6). Hemorrhage risk in antibiotic-induced thrombocytopenia: Rethinking priorities. *Blood*. American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V124.21.2786.2786>
- United Nations. (2017). *World Population Ageing Report*. Retrieved from https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA_2017_Report.pdf
- Urien, S., Laurent, N., Barre, J., Druguet, M., Bouvier D'Yvoire, M., & Maire, P. (2004). Pharmacokinetic modelling of cefotaxime and desacetylcefotaxime - A population study in 25 elderly patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *60*(1), 11–16. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0725-9>
- Usman, M., Frey, O. R., & Hempel, G. (2017). Population pharmacokinetics of meropenem in elderly patients: dosing simulations based on renal function. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *73*(3), 333–342. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2172-4>
- van Buul, L. W., van der Steen, J. T., Veenhuizen, R. B., Achterberg, W. P., Schellevis, F. G., Essink, R. T. G. M., ... Hertogh, C. M. P. M. (2012). Antibiotic Use and Resistance in Long Term Care Facilities. *Journal of the American Medical Directors Association*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.004>
- Van Duin, D. (2012). Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, *54*(7), 973–978. <https://doi.org/10.1093/cid/cir927>

- Varoquaux, O., Lajoie, D., Gobert, C., Cordonnier, P., Ducreuzet, C., Pays, M., & Advenier, C. (1985). Pharmacokinetics of the trimethoprim-sulphamethoxazole combination in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 20(6), 575–581. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb05114.x>
- Vial, T., Bailly, H., Perault-Pochat, M. C., Default, A., Boulay, C., Chouchana, L., & Kassai, B. (2019). Beta-lactam-induced severe neutropaenia: a descriptive study. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33(2), 225–231. <https://doi.org/10.1111/fcp.12419>
- Viktil, K. K., Blix, H. S., Moger, T. A., & Reikvam, A. (2007). Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 187–195. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02744.x>
- Von Drygalski, A., Curtis, B. R., Bougie, D. W., McFarland, J. G., Ahl, S., Limbu, I., ... Aster, R. H. (2007). Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*, 356(9), 904–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065066>
- Weber, S., Mawdsley, E., & Kaye, D. (2009, December). Antibacterial Agents in the Elderly. *Infectious Disease Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.06.012>
- Weinstein, J. R., & Anderson, S. (2010, July). The Aging Kidney: Physiological Changes. *Advances in Chronic Kidney Disease*. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>
- Wester, A. L., Dunlop, O., Melby, K. K., Dahle, U. R., & Wyller, T. B. (2013). Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infectious Diseases*, 13(1), 346. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-346>
- Wilkinson, G. R. (1997). The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 27(2–3), 129–159. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(97\)00040-9](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00040-9)
- World Health Organisation. (2019). *Medication Safety in Polypharmacy*. Retrieved from <http://apps.who.int/bookorders>.
- World Health Organization. (2003). *Active ageing: a policy framework*. (Vol. 11). Retrieved from <http://www.who.int/hpr/>

- World Health Organization. (2010). Proposed Working Definition of an Older Person in Africa for the MDS Project. Retrieved from <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>
- World Health Organization. (2014). *Antimicrobial resistance: Global report on surveillance*. World Health Organization (Vol. 61). <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0374-3>
- World Health Organization. (2015). *World report on Ageing And Health*. Retrieved from www.who.int
- World Health Organization. (2016). *Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care*. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000524761.58624.1f>
- Wright, A. J., Gomes, T., Mamdani, M. M., Horn, J. R., & Juurlink, D. N. (2011). The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ*, *183*(3), 303–307. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100702>
- Yahav, D., Eliakim-Raz, N., Leibovici, L., & Paul, M. (2016). Bloodstream infections in older patients. *Virulence*, *7*(3), 341–352. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1132142>
- Yahav, D., Schlesinger, A., Daitch, V., Akayzen, Y., Farbman, L., Abu-Ghanem, Y., ... Leibovici, L. (2015). Presentation of infection in older patients-a prospective study. *Annals of Medicine*, *47*(4), 354–358. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1019915>
- Yancik, R., Ershler, W., Satiriano, W., Hazzard, W., Cohen, H. J., & Ferrucci, L. (2007, March). Report of the National Institute on Aging Task Force on Comorbidity. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.3.275>
- Yoshikawa, T. T., & Norman, D. C. (2017). Geriatric Infectious Diseases: Current Concepts on Diagnosis and Management. *Journal of the American Geriatrics Society*, *65*(3), 631–641. <https://doi.org/10.1111/jgs.14731>
- Zarb, P., Amadeo, B., Muller, A., Drapier, N., Vankerckhoven, V., Davey, P., & Goossens, H. (2012). Antimicrobial prescribing in hospitalized adults stratified by age: Data from the Esac point-prevalence surveys. *Drugs and Aging*, *29*(1), 53–62. <https://doi.org/10.2165/11597870-000000000-00000>

Zeeh, J., & Platt, D. (2002). The aging liver: Structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology*.
<https://doi.org/10.1159/000052829>

Zhanel, G. G., Wiebe, R., Dilay, L., Thomson, K., Rubinstein, E., Hoban, D. J., ... Karlowsky, J. A. (2007). Comparative review of the carbapenems. *Drugs*.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200767070-00006>

Zizza, C. A., Ellison, K. J., & Wernette, C. M. (2009). Total water intakes of community-living middle-old and oldest-old adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(4), 481–486.
<https://doi.org/10.1093/gerona/gln045>

Zou, H., & Li, G. (2010, September 20). Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 international clinical practice guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1086/650482>