

Bases racionais da antibioticoterapia nos pacientes idosos.

Atualização

Rational bases of antibiotic therapy in elderly patients. Update

Nelson Gonçalves Pereira

Professor associado III, UFRJ, aposentado, Infectologia
Professor das Disciplinas de Infectologia da UNESA e da FTESM

Carolina Bandeira

Professora da UNESA, Disciplina de Infectologia

Juliana Lapa

Professora da UnB, Disciplina de Infectologia
Mestre em Infectologia

Marcos Davi Gomes de Sousa

Professor da UNESA, Disciplina de Infectologia.
Infectologista do Laboratório de Pesquisa Clínica em DST/
AIDS- INI/Fiocruz

Correspondência

Nelson Gonçalves Pereira

Rua Santa Luzia 206, Centro (Enfermaria 18)
Rio de Janeiro - RJ CEP 20020-022
E-mail: nelsongpereira@hotmail.com

RESUMO

Inicia-se o trabalho discutindo o conceito de idoso no Brasil e na OMS. Registra-se o aumento da população desta faixa etária no mundo inteiro, baseando-se nos dados da OMS, e no Brasil segundo as projeções do IBGE. Apresentam-se os dados que comprovam o aumento das infecções na senectude e são levantadas as principais razões para este fato. Como consequência demonstra-se a necessidade do uso frequente de antimicrobianos nos idosos. São revisadas as principais particularidades da utilização dos antibióticos nos idosos, com ênfase nas modificações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, incluindo as mudanças na absorção, distribuição, metabolização e eliminação destas drogas. Chama-se a atenção para o significativo aumento dos efeitos adversos dos antibióticos na ancianidade e as razões deste fato. Na última parte faz-se a revisão destes efeitos adversos destacando-se os que são comuns a todos eles e em seguida os que são mais específicos de cada grupo químico revisto.

Palavras-chaves: Antibioticoterapia; princípios; bases racionais; idosos

ABSTRACT

Initially, the concept of the elderly in Brazil and in the WHO was discussed. There is an increase in the population of this age group worldwide, based on WHO data, and in Brazil according to IBGE projections. Data showing the increase in infections in old age are presented and the main reasons for this fact are mentioned. Consequently, the need for frequent use of antimicrobials in the elderly. The main particularities of the use of antibiotics in the elderly are reviewed, with emphasis on pharmacodynamic and pharmacokinetic changes, including changes in the absorption, distribution, metabolism, and elimination of these drugs. The significant increase in the adverse effects of antibiotics in old age and the reasons for this fact are highlighted. Finally, a review of these adverse effects is carried out, emphasizing those that are common to all of them and then those that are more specific to each chemical group reviewed.

Keywords: Antibiotics; infection; elderly; pharmacokinetic

INTRODUÇÃO

Não existe consenso acerca da idade limítrofe entre adultos maduros e idosos. Tradicionalmente, a sociedade, na sua sabedoria coletiva, considera como idosos os indivíduos com 60 ou mais anos. Na legislação brasileira idoso é quem tem 60 ou mais anos. Com o aumento progressivo da expectativa média de vida, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em países desenvolvidos, considera idosos os que têm 65 ou mais anos e, em países subdesenvolvidos, os que totalizam

60 ou mais anos. Do ponto de vista clínico a definição deve levar em consideração não só a idade cronológica como também o estado de saúde de cada indivíduo.

De acordo com a OMS, em 2015 existiam 900 milhões de habitantes com 60 ou mais anos no mundo; estima-se que em 2050 este número passará para 2 bilhões de pessoas, aumentando de 12% para 22% da população idosa mundial.

Cálculos da diretoria de pesquisas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (consulta feita pela Internet em 22/11/2021, às 8:00), disponíveis em sua *homepage*, mostram que a população brasileira no final de 2021 chegou a 213.317.639 habitantes, e continuará crescendo em um ritmo cada vez mais lento até 2047, quando totalizará 233.233.670 pessoas. A partir de 2048 começará a cair paulatinamente, de modo que em 2060 estará em 228.286.670 indivíduos. A população com 60 ou mais anos, entretanto, não vai parar de aumentar. No final de 2021 os idosos com 60 anos ou mais totalizaram 31.330.235 cidadãos (21.658.060 se for considerada a faixa de 65 ou mais anos). Crescerão em taxas elevadas chegando a 87.955.659 pessoas em 2060 (73.460.946 se o cálculo for para os que têm 65 ou mais anos), configurando um aumento acima de 427% se levarmos em consideração o Censo de 2010, em que a faixa geriátrica com 60 ou mais anos era de 20.590.779 habitantes. Constituirão mais de 38% da população total da futura época. Haverá uma preponderância de

mulheres (51,3%) sobre os homens (48,7%). As estimativas do IBGE também mostram que todas as faixas etárias de idosos aumentarão, mas este aumento será mais significativo nas faixas mais elevadas. Por exemplo, os indivíduos com 90 ou mais anos chegaram a 856.211 no final de 2021 e totalizarão 5.083.408 em 2060. Estes números são autoexplicativos e dão uma boa ideia da dimensão do tema. Espera-se que os nossos representantes levem estes números em consideração no planejamento de suas políticas públicas de saúde.

Prescrever medicamentos para idosos é um ato médico que será cada vez mais requerido diante do aumento dessa população. Nos Estados Unidos, cerca de 1/3 das receitas médicas foi para pacientes idosos, quando estes ainda representavam cerca de 13% da população norte-americana. Os antibióticos estão entre os medicamentos mais usados na senectude, principalmente nos hospitais gerais (obviamente também nos geriátricos), asilos, casas de repouso e instituições semelhantes. A frequência é ainda maior nos idosos fragilizados e nas últimas semanas de vida.⁽³⁾ Os idosos da população geral recebem em média antibióticos 1,1 vez ao ano, comparado a 0,88 em crianças e em adultos mais jovens. Em casas de repouso de idosos o índice de uso de antibióticos aumenta para 2,53 a 4,56 vezes ao ano por paciente, com uma média de 3 a 5 antibióticos ao ano por pessoa. Infelizmente, boa parte destas prescrições é inadequada na indicação, na posologia e

na duração, variando de 26% a 75% de uso incorreto.⁽⁸⁾ Nos ambulatorios, a cerca de 8% dos idosos são receitados antibióticos em suas consultas. Estima-se que 13,5% dos efeitos adversos desses fármacos nos idosos são causados pelos antimicrobianos. Estes números dão uma ideia da importância do tema que será analisado a seguir.

AS INFECÇÕES DURANTE A SENECTUDE

As infecções participam como causa primária ou contribuem indiretamente para os óbitos em cerca de 1/3 dos pacientes com mais de 65 anos nos Estados Unidos. Além da letalidade elevada, as infecções nos idosos têm maior morbidade, com processo de recuperação mais prolongado que nos adultos mais jovens, além de maior tempo de internação. Comumente as infecções agravam doenças de base preexistentes, podendo ainda acelerar o envelhecimento e a progressão do declínio funcional, tornando os pacientes dependentes de cuidados especiais.

A apresentação das doenças infecciosas nos idosos tem características próprias, classificadas por alguns autores como “atípicas”. Na verdade não são atípicas, mas sim variações do quadro clínico dos adultos mais jovens que ocorrem comumente nos idosos e refletem as alterações fisiológicas do envelhecimento. Cada vez mais se torna necessário o conhecimento da apresentação clínica das doenças nos pacientes idosos,

em função dos números que vêm por aí. Clínicos com boa formação geriátrica estão se tornando fundamentais para lidar corretamente com estes pacientes.^(14,20,29,53)

Os enfermos com mais de 60 anos podem apresentar as mesmas doenças infecciosas que ocorrem em qualquer outra faixa etária, acrescidas de algumas enfermidades muito comuns na velhice. No mundo inteiro, dentre as infecções mais diagnosticadas nos idosos destacam-se as do trato urinário, as pneumonias, as viroses respiratórias, com realce para a influenza (desde 2019 também para a COVID 19), as infecções da pele e do tecido subcutâneo, incluindo o chamado pé diabético, as sepses, a endocardite infecciosa, diarreias infecciosas, incluindo a infecção pelo *Clostridioides difficile*, a diverticulite e outras infecções intra-abdominais, a tuberculose, infecções por fungos, entre outras. Todas as infecções relacionadas aos cuidados da saúde são mais comuns nos doentes geriátricos. O estudo clínico detalhado destas infecções foge ao objetivo deste trabalho, bem como o do seu tratamento específico.

PRINCIPAIS FATORES QUE FACILITAM A PRESENÇA DE INFECÇÕES NOS IDOSOS^(19,25)

De forma geral, os pacientes idosos têm múltiplos fatores que facilitam o surgimento das infecções, que podem estar simultaneamente presentes.

Disfunção imune relacionada à idade⁽²⁾

O envelhecimento é acompanhado gradualmente de alterações do sistema imune, processo denominado imunossenescência (IS). A IS traz como consequências potenciais a disfunção do sistema imune, uma suscetibilidade aumentada para o aparecimento de infecções, neoplasias malignas e doenças autoimunes, diminuição da resposta às vacinas e um estado crônico de inflamação (*inflammaging*) que, se admite, deve contribuir para o surgimento de aterosclerose, osteoporose, *diabetes mellitus*, artrites, doenças neurodegenerativas e outras relacionadas à ancianidade.

Os estudos sobre a imunidade inata têm revelado que nos idosos saudáveis o número dos neutrófilos, monócitos, células dendríticas, macrófagos em geral e de células *natural killers* (NK) parece estar preservado, entretanto sua atividade funcional vai sendo comprometida ao longo do tempo, alcançando maior intensidade no chamado idoso fragilizado (IF). Os neutrófilos parecem apresentar redução de sua quimiotaxia para os processos inflamatórios, da capacidade de fagocitose, assim como do seu poder de destruição dos microrganismos. Há apoptose prematura dos neutrófilos, diminuindo sua sobrevivência no processo inflamatório. Em estímulos mais intensos, há retração da resposta ao fator estimulador de colônias de granulócitos na medula óssea; sua mobilização da medula para o sangue é mais lenta quando comparada à

dos adultos jovens. Também se descreve uma menor resposta dos neutrófilos às citocinas. Alterações similares são descritas nos macrófagos, monócitos e células dendríticas, que parecem produzir menos citocinas e apresentam menor quimiotaxia e poder de destruição de microrganismos.

A quantidade dos precursores dos macrófagos e monócitos está diminuída nos idosos. A maturação das células dendríticas é defeituosa, afetando a apresentação dos antígenos aos linfócitos T, diminuindo a resposta inicial principalmente diante de agentes novos. Os receptores do tipo TLR (*toll like receptors*) estão diminuídos nos idosos, ocasionando dificuldades no reconhecimento rápido dos patógenos e na orquestração de produção de citocinas, o que determina maior suscetibilidade às infecções. As células NK, embora não diminuam em número, apresentam um declínio na sua citotoxicidade bem como na produção de citocinas e quimiocinas.⁽⁴⁾

Inflammaging é uma inflamação crônica de pequena intensidade, estéril, descrita em pacientes idosos, principalmente os fragilizados. Existe uma elevação dos níveis de vários marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, e também de algumas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α , em inglês) e a interleucina 1 beta, quando se compara com os níveis de adultos jovens. Sua patogenia ainda é pouco conhecida, mas a IS desempenha importante papel; admite-se

a participação de fatores hormonais, do dano celular que vai ocorrendo com o envelhecimento das células e da produção de ativadores endógenos pelo sistema imune inato; alguns autores consideram que pode haver também uma alteração na resposta anti-inflamatória dos idosos, prolongando as inflamações. Clinicamente, este estado pode vir acompanhado de hiporexia, perda de peso, fraqueza muscular e desnutrição, que podem ocorrer em infecções, entretanto no *inflammaging* a inflamação é estéril. Admite-se que este estado de inflamação crônica pode contribuir para que ocorram infecções, além de várias enfermidades, como a arteriosclerose, *diabetes mellitus*, doenças neurodegenerativas, insuficiência cardíaca crônica, câncer, entre outras.^(22,23,28)

Há uma diminuição da imunidade adquirida nos idosos. Ocorre um declínio na produção dos linfócitos T e B virgens (*naïve*), o que parece estar relacionado à involução do timo, que começa na puberdade e ocasiona uma redução na população e na diferenciação dos linfócitos virgens quando diante de antígenos novos. A resposta dos remanescentes é menor e há também uma redução das células-tronco e das precursoras dos linfócitos da medula óssea. Em contrapartida, há maior acúmulo de linfócitos de memória, fato que não significa necessariamente maior resistência, pois a ativação funcional destas células é mais fraca, assim como são reduzidos os níveis de citocinas produzidas por eles, entretanto a imunidade antiga parece menos afetada

que a imunidade para novos patógenos. Descreve-se também uma redução das células T regulatórias, com possível aumento na inflamação e no surgimento de autoimunidade. Há dificuldade no relacionamento dos linfócitos com as células apresentadoras de antígenos do sistema imune inato.

A imunidade humoral dos idosos declina com a idade, particularmente nos IF. Deste fato parece resultar menos proteção contra doenças infecciosas e resposta menos efetiva às vacinações. A relação entre os linfócitos T e os linfócitos B está alterada, particularmente, contra os antígenos novos. Ocorre uma redução do número de linfócitos B na medula óssea, declínio dos linfócitos B virgens, menor resposta às moléculas estimuladoras da produção de anticorpos humorais, embora também haja um aumento das células B de memória.

Levando em consideração a IS, alguns autores chegam a recomendar a preferência para antibióticos com mecanismo de ação primariamente bactericida nestes enfermos; esta proposta, embora lógica teoricamente, carece de trabalhos comparativos e não tem base científica sólida até o momento para ser radicalmente aplicada na prática.

Alterações funcionais e anatômicas das barreiras protetoras

As barreiras anatômicas e funcionais atuam como um eficiente elemento na defesa contra as infecções. Na medida em que o envelhecimento se instala, profundas

alterações ocorrem e muito contribuem para o surgimento de infecções.

No aparelho urinário a bexiga torna-se menos elástica, há redução da sua capacidade, apresenta menor contratilidade, menos inervação autonômica, menor poder de reter a urina, além de esvaziamento incompleto. Existe menor capacidade de adiar a micção, há a presença de urina residual e aumentam as contrações involuntárias. O prolapso da bexiga em mulheres e a hipertrofia prostática no homem aumentam a estase urinária. Existem alterações no uroepitélio que facilitam a aderência de bactérias uropatogênicas. As alterações hormonais após a menopausa completam o quadro, favorecendo a colonização por Gram-negativos na microbiota vaginal. Estes fatores facilitam a colonização e as infecções do trato urinário.

No trato gastrointestinal diminui a produção e o poder bactericida da saliva, podendo interferir com a microbiota orofaríngea, A língua perde força e a deglutição é mais vagarosa. Há diminuição da acidez gástrica por conta de atrofia da mucosa gástrica, do uso de inibidores de bomba de prótons, de cirurgias, entre outras, que interferem com a microbiota intestinal, incluindo o delgado e o estômago. Há redução da motilidade intestinal e mudanças na microbiota, com diminuição de bactérias consideradas protetoras, como as bifidobactérias e os anaeróbios em geral, concomitante ao aumento das enterobactérias. Há mudanças qualitativas no muco intestinal. O uso de

antimicrobianos pode agravar o problema, facilitando a instalação de gastroenterites e da diarreia pelo *Clostridioides difficile*.

As pneumonias são comuns nos idosos. Além da IS, várias alterações fisiológicas no trato respiratório contribuem para isto. Destacam-se o enfraquecimento da tosse e de outros reflexos respiratórios, a diminuição da depuração mucociliar, o movimento ciliar menos efetivo para eliminar os patógenos e os poluentes; descreve-se ainda queda nos níveis de imunoglobulinas nas secreções traqueobrônquicas. A elasticidade e a complacência pulmonar vão se alterando com a idade; relata-se também o enfraquecimento da musculatura respiratória. O aumento do pH da secreção gástrica parece facilitar a colonização de patógenos na orofaringe. Os episódios de microaspiração e as pneumonias por macroaspiração são mais comuns nos idosos.

Na pele e no tecido subcutâneo há perda do colágeno da derme juntamente com dificuldade de cicatrização dos ferimentos, além de perda de tecido celular subcutâneo. Há uma redução do tamanho dos vasos sanguíneos da derme, dificultando a chegada e liberação de células do sistema imune. Ocorre achatamento nas junções da derme com a epiderme e alteração na adesão da derme com a epiderme, aumentando as consequências dos traumas comuns. A capacidade de ligação da camada córnea com a água fica diminuída, torna a pele seca e quebradiça, mais vulnerável a traumas e infecções.^(4,17,25)

No sistema nervoso central (SNC) são referidas alterações estruturais e funcionais na micróglia, facilitando a instalação de infecções. No sistema endócrino nos idosos ocorre aumento gradual na liberação do cortisol, catabolismo crescente com a resultante hiporexia, perda de peso, decréscimo da massa muscular e adinamia. No sistema musculoesquelético há progressiva redução da massa óssea e muscular com diminuição da força e da funcionalidade. Enfim, todo o organismo do idoso sofre com as alterações produzidas pelo envelhecimento.^(4,17,25)

Desnutrição

Estima-se que de 10% a 30% dos idosos tenham déficit nutricional, porém esta estimativa pode chegar a 50% se forem considerados somente os idosos institucionalizados. A desnutrição, seja global ou específica por carência de proteínas ou de microelementos, causa desregulação do sistema imune e é reconhecida como fator de risco de infecção. Deve ser diagnosticada e tratada corretamente para se romper o círculo vicioso de que as infecções aumentam a demanda metabólica que agrava a desnutrição, que por sua vez agrava a infecção e interfere com a sua recuperação.⁽³⁷⁾ Suas causas principais são de natureza socioeconômica, psicológica por estresse ou depressão, biológica por perda do olfato, do paladar, problemas dentários, comorbidades, aumento de produção de citocinas inflamatórias, principalmente no

idoso fragilizado, distúrbios na produção dos peptídeos reguladores do apetite, além de alterações hormonais. A desnutrição é considerada um preditor de maior letalidade nas infecções mais graves dos idosos. Mesmo no paciente bem nutrido é importante o aporte nutricional adequado como item da terapêutica. A desidratação é comum nos doentes geriátricos, visto que seus reflexos homeostáticos estão alterados, sentem menos sede e ingerem pouco líquido. O organismo dos anciãos tem cerca de 10% menos água quando comparado ao dos adultos jovens e apresenta também alterações na resposta à vasopressina. Embora menos comum, no extremo oposto, admite-se que a obesidade nos idosos também é fator de risco para muitas infecções.

Comorbidades crônicas

Ao contrário dos pacientes pediátricos e dos adultos jovens, os pacientes longevos comumente têm doenças associadas que requerem cuidados médicos concomitante aos das infecções. Na medida em que a idade avança, o número de comorbidades vai também se elevando e em média existem de 3 a 9 enfermidades por doente. São comuns a hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, hipotireoidismo, osteoporose, incontinência urinária, bronquite crônica, insuficiência cardíaca, neoplasias, quadros demenciais diversos, insuficiência renal crônica, cirrose hepática, artroses, sequelas de acidentes vasculares cerebrais, entre outras. O progresso da medicina

vem aumentando a sobrevida nestas condições, mas em contrapartida aparecem muitas infecções, com elevada morbidade, complicações, convalescença mais prolongada e maior letalidade. As comorbidades com maior frequência de infecções são o *diabetes mellitus*, a insuficiência cardíaca e as neoplasias malignas principalmente quando são objeto de quimioterapia ou cirurgias. O controle das comorbidades faz parte também do tratamento adequado das infecções nos idosos.

A síndrome do idoso fragilizado afeta de 13% a 28% dos pacientes geriátricos em geral e acima de 1/3 dos enfermos com 80 ou mais anos. Tem sido definida⁽¹⁴⁾ pela presença de três ou mais das seguintes características: perda de peso não programada, cansaço e adinamia permanentes, andar vagaroso e pouca atividade física; outros achados comuns incluem quedas frequentes, delírios e desabilidade flutuante; estas manifestações se confundem com as das infecções bem definidas. Existe um processo inflamatório crônico de baixa intensidade sem a presença demonstrável de infecções. Comumente são detectadas alterações na coagulação sanguínea, anemia, proteína C-reativa e IL-6 elevadas. As múltiplas alterações fisiológicas do envelhecimento costumam estar claramente presentes nestes pacientes.

As doenças clínicas agudas nestes doentes também se complicam com infecções e, da mesma forma que as infecções

agudas, parecem acelerar a progressão do envelhecimento e dos quadros demenciais, particularmente a doença de Alzheimer.

Alguns autores destacam a existência de uma condição nos idosos chamada de sarcopenia, mais comum que a síndrome do idoso fragilizado e que se caracteriza por significativa perda da massa muscular e da massa óssea, que culmina com perda de força muscular e baixa capacidade física. Após os 50 anos estima-se que haja uma perda de 1% a 2% ao ano da massa muscular, de modo que aos 80 anos quase 50% dos idosos têm sarcopenia. É considerada um preditor independente de letalidade.

Influência do local onde vive o idoso

Nos Estados Unidos, cerca de 1,4 milhão de idosos vive em casas de repouso, onde têm alimentação, recreação e os cuidados de saúde necessários. Existem outras instituições, como por exemplo casas de saúde de apoio de longa permanência, asilos, clubes ou grupos comunitários, que concentram populações de idosos, além de instituições sociais para anciãos. As estimativas americanas são de que estes números vão aumentar continuamente. Quando necessário, os anciãos são encaminhados para serviços de emergência ou para hospitais, retornando posteriormente ao seu local de origem caso não venham a falecer.⁽³⁾ O risco de infecções neste grupo de doentes é aumentado quantitativamente e qualitativamente, pois comumente as infecções são

causadas por microrganismos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina (MRSA), *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), pneumococos e enterobactérias resistentes às fluoroquinolonas, Gram-negativos multirresistentes, produtoras de amp C ou beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e carbapenemas, o *Clostridioides difficile*, entre outros. A convivência destes pacientes entre si nestas comunidades de idosos, atendidos por profissionais de saúde que cuidam de vários pacientes, facilita a transmissão; os que são dependentes de cuidados destes profissionais para suprir as suas necessidades diárias, mesmo em sua residência, têm risco maior. Os idosos que usam cateteres de longa permanência correm maior risco. Outro fator importante nestas instituições é a carência de clínicos com boa formação geriátrica, além da falta de comissões de controle do uso de antimicrobianos, fatos que levam ao uso abusivo de antibióticos, estimado em casas de repouso americanas entre 25% e 75% das prescrições, evento que facilita a instalação da infecção pelo *C. difficile* e pressão seletiva para bactérias resistentes.

Os idosos que vivem em suas casas têm menor probabilidade de infecções por germes resistentes quando comparados aos que vivem em casas de repouso ou que têm necessidade de hospitalizações; de modo geral, os que vivem em suas casas têm menos comorbidades e, por isto, menor

dependência de cuidados dos familiares ou de profissionais da saúde.

PRINCIPAIS PARTICULARIDADES DO USO DOS ANTIMICROBIANOS NOS IDOSOS

Apesar dos mais de 80 anos de uso, o conhecimento da antibioticoterapia nos idosos ainda tem muitas lacunas. Durante o curso médico a fisiologia que é ensinada tem como base os adultos normais, porém são pouco abordadas as modificações que vão ocorrendo com a idade. A maioria dos ensaios clínicos terapêuticos excluem os idosos. As conclusões obtidas nos estudos em adultos são comumente aplicadas, sem pesquisas específicas, nos idosos. As bulas dos medicamentos de uma forma geral não incluem instruções específicas para idosos, embora estas informações comecem a ser exigidas pela legislação de alguns países. Em antibioticoterapia o aforisma terapêutico seguido para grande parte dos medicamentos usados em geriatria de “começar por baixo e aumentar devagar” não se aplica para os antimicrobianos.⁽⁶⁾ Em antibioticoterapia deve-se começar rápido, com a dose certa e ajustar durante o tratamento quando for o caso, devido à maior gravidade potencial das infecções. A fisiologia, a farmacocinética e a farmacodinâmica dos antibióticos nos anciãos têm muitas particularidades que devem ser consideradas e as principais serão revisadas a seguir.^(8,21,40)

Alterações farmacocinéticas mais relevantes dos antibióticos nos idosos^(12, 39,35,36)

Absorção. Vias de introdução dos antibióticos

Embora haja variações individuais, com o passar dos anos o pH do suco gástrico vai ficando mais alto, visto que as células parietais do estômago atrofiam-se e produzem menos ácido, levando a uma hipocloridria ou acloridria. O uso de medicamentos que neutralizam ou reduzem a secreção ácida bem como algumas comorbidades produzem o mesmo efeito. A ionização e a solubilidade de alguns antibióticos que dependem do pH baixo podem sofrer alterações, interferindo na sua absorção, como por exemplo o itraconazol, sulfonamidas, pirimetamina, cefuroxima, ampicilina e o atazanavir; a dapsona fica insolúvel no pH neutro. Alguns antibióticos que são ácido lábeis podem ter a sua absorção aumentada, como a eritromicina, a claritromicina e as penicilinas. Há diminuição progressiva da superfície de absorção intestinal. Os antibióticos são absorvidos por difusão passiva e por isto não sofrem alterações significativas, entretanto alguns medicamentos que dependem de sistemas de transporte ativo na mucosa intestinal, como a vitamina B12, podem ser mais afetados. Há redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, em função das alterações vasculares que se instalam com a idade, o que pode diminuir a absorção de medicamentos. Nos idosos, o tempo de esvaziamento gástrico e a motilidade

intestinal estão lentificados, o que pode acarretar diminuição ou retardo na absorção de antibióticos, além de um tempo maior para se alcançar a concentração máxima, embora estas modificações não pareçam afetar a área sob a curva dos antibióticos que foram estudados. A redução da motilidade, ao possibilitar um contato mais prolongado dos antimicrobianos com a mucosa intestinal, parece compensar as alterações descritas na absorção. Alguns autores recomendam usar inicialmente a via venosa quando se quer atingir rapidamente as concentrações máximas em infecções mais graves. A via oral continua sendo também a mais utilizada nos idosos.

Mais importante que as alterações descritas é a questão da adesão correta ao tratamento, em virtude da polimedicação, muito comum nestes enfermos, das alterações da memória do idoso, alterações da visão e da audição que acarretam erros na leitura ou no entendimento da prescrição, considerando-se ainda a presença de quadros demenciais associados que no seu conjunto acarretam até 50% de erros nas tomadas dos medicamentos por via oral. Desta forma, a via oral nos idosos deve ser supervisionada; recomendam-se aqueles antibióticos, quando possível, que tenham menos tomadas diárias, evitando-se ainda os fármacos que não sejam essenciais ao caso. As alterações descritas são mais pronunciadas no IF. Vale lembrar ainda que algumas doenças do trato gastrointestinal podem interferir na absorção dos

medicamentos, particularmente quando cursam com vômitos e diarreia, do mesmo modo que muitos medicamentos associados aos antimicrobianos podem causar como efeito indesejável o mesmo problema.

A via venosa é a preferida para a administração dos antibióticos para os casos de infecções graves. Em geral as veias periféricas de idosos são mais difíceis de se conseguir e também de conservar. A sua manutenção torna-se ainda mais complicada em casos de delírio ou demência. Por outro lado, as infecções relacionadas a cateteres são mais comuns nos idosos; tão logo seja possível, deve-se passar para a via oral. Os idosos também são mais propensos a apresentar flebites químicas com os antibióticos do que os adultos mais jovens.

A via muscular só deve ser usada em idosos se as demais alternativas foram esgotadas. A massa muscular dos anciãos diminui de 1% a 2% ao ano após os 50 anos, ao mesmo tempo em que vai sendo substituída por gordura, mesmo naqueles enfermos que não apresentam sinais evidentes de obesidade, fazendo com que a injeção muscular seja em parte intralipomatosa. A absorção após uso intramuscular é irregular, valendo acrescentar o fato de que a circulação dos músculos pode estar alterada nos idosos. Os fenômenos irritativos no local das injeções intramusculares no grupo geriátrico são mais comuns, bem como os abscessos estéreis no local da injeção.⁽⁴⁵⁾

As vias subcutânea, sublingual, clister, cremes, pomadas, aerossol, entre outras,

não parecem estar alteradas nos idosos, porém existem poucos estudos sobre o tema.

Distribuição

A maioria dos pacientes geriátricos tem perda de peso relacionada com a idade. Aos 90 anos, 50% dos enfermos têm peso abaixo das tabelas ideais de adultos, 40% estão na faixa normal e somente 10% estão acima do peso ideal. A água corporal aos 80 anos é de 10% a 15% menor quando comparada à dos adultos. A massa óssea, muscular e a da maioria dos órgãos diminui entre 12% e 19%. Em direção oposta, o tecido adiposo aumenta progressivamente nos anciãos, alcançando de 18% a 36% da massa corporal dos homens e porcentagens maiores ainda nas mulheres, mesmo na ausência de sinais clínicos de obesidade. Desta forma, o volume de distribuição dos fármacos hidrofílicos está diminuído, como por exemplo os beta-lactâmicos em geral, os aminoglicosídeos e os glicopeptídeos. Este quadro pode se agravar diante de doenças que cursam com perda hídrica ou com o uso de diuréticos. O uso de doses preconizadas para adultos jovens pode, nos idosos, resultar em concentrações plasmáticas mais elevadas e determinar mais efeitos adversos, principalmente com antibióticos de faixa terapêutica estreita, como os aminoglicosídeos e a vancomicina.⁽²¹⁾

Os fármacos lipofílicos, ao contrário, têm um volume de distribuição maior em função do aumento da massa adiposa; ocorre um prolongamento da meia-vida, há maior

demora em se atingir as concentrações máximas, pode haver acúmulo delas no organismo e um efeito mais prolongado; a rifampicina, as fluoroquinolonas, os macrolídeos, as oxazolidinonas, as tetraciclina, a anfotericina B e os imidazólicos antifúngicos estão neste grupo.

Com o passar da idade os níveis de albumina dos idosos vão diminuindo, ficando reduzidos em 10% a 20%, quando comparados com os dos jovens. Esta queda é atribuída à menor ingestão proteica e à diminuição da síntese hepática. Esta redução pode levar a uma menor ligação dos antibióticos com as proteínas, aumentando a sua fração livre e, portanto, a fração farmacologicamente ativa. O problema tende a se agravar em idosos em uso de múltiplos medicamentos, aumentando a possibilidade de haver deslocamento das ligações proteicas, aumento da toxicidade de alguns fármacos e maior interação de fármacos. Especial atenção deve-se dar a enfermos desnutridos e aqueles com comorbidades que diminuem a albumina, como as neoplasias malignas e as hepatopatias, assim como a cirrose, que apresenta maior risco de toxicidade inesperada com as doses habitualmente usadas.⁽⁴³⁾

Metabolização

O fígado é a principal sede de metabolização dos fármacos. Como todo o resto do organismo, ele também sofre com a idade. Seu tamanho vai se reduzindo e em média

o peso cai entre 20% e 35%; o retículo endoplasmático diminui e o espaço extracelular aumenta. O fluxo sanguíneo esplâncnico diminui. O fluxo hepático reduz-se de 0,3% a 1,5% ao ano após os 25 anos, chegando a uma queda de até 40% no IF. O fluxo biliar diminui bem como a síntese proteica, de gorduras e de glicose. Apesar destas modificações, as provas de função hepática não costumam estar alteradas, exceto a albumina mais baixa. Com o decréscimo do fluxo, diminui a chamada metabolização da primeira passagem dos medicamentos pelo fígado, quando a terapêutica é usada por via oral. Os medicamentos demoram mais tempo para serem depurados, o que pode aumentar a meia-vida de alguns deles e elevar as concentrações séricas de alguns antimicrobianos, como macrolídeos, imidazóis antifúngicos (exceto o fluconazol), a rifampicina e o trimetoprim + sulfametoxazol.

A metabolização da fase I (oxidação, redução e hidroxilação) de alguns fármacos pode alterar-se nos idosos. Há um declínio na atividade funcional de várias enzimas do sistema citocromo P-450, e estas alterações podem sofrer também variações individuais de natureza genética. Não há como avaliar, em termos práticos, a intensidade destes achados em cada paciente. Admite-se que há um risco potencial de acúmulo dos fármacos não metabolizados corretamente e surgimento de efeitos adversos no idoso.

Os fármacos metabolizados na fase II (conjugação com a glicina, sulfatação, acetilação, glucuronidação) parecem ser pouco

afetadas. Eventualmente, nos pacientes polimedicados estas mudanças aumentam o risco de interações, devendo-se estar atento para estes fatos. Em vários medicamentos, como a isoniazida, a idade é comprovadamente fator de risco para o aparecimento de hepatotoxicidade. Especial atenção para os idosos com hepatopatias.^(43,52)

Eliminação^(33,34)

Descreve-se no idoso uma progressiva diminuição da massa parenquimatosa renal, que após os 50 anos atinge cerca de 10% por década; aos 90 anos em média o rim é 30% menor quando comparado com o dos adultos, principalmente na camada cortical, com relativa preservação da medular. O número de glomérulos diminui após os 40 anos, de modo que entre os 20 e os 90 anos a função glomerular declina de 35% a 50% na maioria das pessoas. O fluxo renal encolhe cerca de 1% ao ano após os 50 anos. A secreção e a reabsorção tubular também se alteram. A maior parte dos doentes com 80 anos já perdeu cerca de 40% da sua função renal original, mesmo sem doença. Em recente trabalho demonstrou-se que aos 80 anos só 4% dos pacientes tinham função renal considerada normal; no restante havia alterações consideradas leves em 53%, moderadas em 25% e nos restantes 18%, graves.⁽³³⁾ Estas alterações amplificam-se quando comorbidades associam-se às alterações fisiológicas dos anciãos, como a hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva,

diabéticos com lesão renal e outras nefropatias crônicas. As consequências práticas destas alterações são a diminuição da eliminação renal dos antibióticos, seja na sua forma ativa ou seus metabólitos, aumento das suas concentrações séricas, da meia-vida, fatos que podem determinar acúmulo dos fármacos e aparecimento de efeitos adversos.

Nos idosos evitam-se medicamentos nefrotóxicos sempre que possível. É fundamental avaliar a função renal dos idosos quando se usam antibióticos que são eliminados pelos rins. São necessários ajustes nos intervalos de acordo com a depuração de creatinina, particularmente naqueles com faixa terapêutica estreita, como é o caso da vancomicina e o dos aminoglicosídeos. Idealmente, estes antibióticos deveriam ser controlados com dosagens séricas periódicas, de modo a preservar a ação antimicrobiana e reduzir o risco de toxicidade pelo seu acúmulo. O nível de creatinina dos idosos é mais baixo em razão da sua perda de massa muscular. Provas mais finas da função renal comumente não estão disponíveis na prática clínica, nas emergências. Muitos autores sugerem a utilização de fórmulas, como a de Cockcroft & Gault, que apesar de suas imperfeições dão uma ideia da filtração glomerular com rapidez. Entretanto as equações MDRD (*modification of diet in renal disease*) e principalmente a CKD-EPI (*chronic kidney disease epidemiology collaboration*), revisada este ano, são mais recomendadas

pelos nefrologistas, sendo as calculadoras facilmente disponíveis em sites como o da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Comumente o uso de antibióticos que são eliminados pelos rins nos idosos com infecções graves deve ser feito como se eles tivessem insuficiência renal leve ou moderada.^(6,29,48)

Farmacodinâmica (FD) dos antibióticos nos idosos^(6,34,26,51)

O impacto da idade nos modelos de farmacodinâmica dos antibióticos e os ajustes necessários para seu uso nos pacientes geriátricos são pouco estudados. Os receptores das células do organismo humano onde a maioria dos fármacos atuam podem alterar-se nos idosos, principalmente na sua densidade, na afinidade e tipo de atuação. Ao contrário do que sucede com os medicamentos comuns, os receptores dos antibióticos estão nos microrganismos do foco infeccioso e não mudam nos idosos; bastando para isto que eles aí cheguem em concentração adequada,⁽¹²⁾ embora seus efeitos colaterais possam modificar-se.

Mesmo havendo variações individuais, as alterações farmacocinéticas, citadas no tópico “Alterações farmacocinéticas mais relevantes dos antibióticos nos idosos”, que são decorrentes das alterações fisiológicas do envelhecimento e das comorbidades que o acompanham, acabam tendo repercussões na farmacodinâmica dos antimicrobianos. Desta forma também é fundamental adotar medidas para otimizar a posologia dos antimicrobianos,

aplicando nestes pacientes os princípios da farmacodinâmica mais bem estabelecidos em outras faixas etárias.⁽²⁴⁾ Se a posologia dos antimicrobianos for correta, aumentam-se as chances de se alcançar não só a cura clínica, mas também da erradicação dos microrganismos do local da infecção, prevenindo a seleção de resistência, além de se diminuir os efeitos adversos.

A chegada dos antibióticos no local de atuação depende principalmente da sua farmacocinética, da estrutura, forma e de outras propriedades físico-químicas, além da vascularização dos tecidos afetados e das características anatômicas de cada infecção.

Os antimicrobianos do ponto de vista da farmacodinâmica são classificados em tempo-dependentes e concentração-dependentes. Nos antibióticos tempo-dependentes o melhor índice FD que se correlaciona com sua eficácia é o período em que ele fica acima da concentração inibitória mínima ($T > MIC$). Após atingir a concentração ótima de ação, neste grupo de antibióticos, é inútil elevar as doses, considerando-se que os receptores bacterianos estão saturados e a sua ação não aumenta. Nos microrganismos com a MIC baixa estudos mostram que a utilização dos antibióticos na dosagem menor, dentro da faixa correta estabelecida, produz resultados semelhantes aos da dosagem maior dentro da faixa recomendada, o que seria acompanhado de menos efeitos adversos, problema sempre importante nos idosos, além do menor custo. Estes antibióticos devem ser administrados,

de preferência, em infusões prolongadas ou contínuas; como alternativa, injeções EV em 30 minutos com intervalos de tempo curto. Com estas formas de administração há um enfraquecimento da concentração máxima, porém aumenta o $T > MIC$. Entre os antibióticos tempo-dependentes incluem-se os beta-lactâmicos (meropeném, imipeném, ertapeném, piperacilina + tazobactam, cefepima, ceftazidima etc.), clindamicina, entre outros. O efeito clínico nos idosos com esta estratégia é semelhante ao de outras faixas etárias. Nos idosos com a via renal de eliminação alterada, recomenda-se, quando houver necessidade, ajustar as doses e manter os intervalos para tentar obter um maior $T > MIC$, sendo o ideal a dosagem dos níveis séricos.

Os antimicrobianos concentração-dependentes têm forte correlação na sua eficácia com a concentração máxima obtida dividida pela MIC ($C_{\text{máx}} / MIC$) e com a área sob a curva dividida pela MIC (AUC / MIC). Dentre os antimicrobianos deste grupo citam-se os aminoglicosídeos, macrolídeos, metronidazol, fluoroquinolonas, tetraciclina e a daptomicina. Neste conjunto a estratégia recomendada é a de utilizar sempre que possível uma dose única diária, com infusão em cerca de 30 minutos. Os aminoglicosídeos são bem estudados e a sua posologia mais recomendada é a de injeção em monodose diária atingindo a concentração máxima, a mais alta possível dentro da faixa terapêutica. Além do efeito terapêutico melhor, as reações adversas também

são menos frequentes quando comparadas com as doses fracionadas que se usavam no passado. Os aminoglicosídeos são nefrotóxicos e ototóxicos e por isto pouco usados, principalmente em idosos. Deve-se monitorar a função renal antes e durante o seu uso. Se houver necessidade de ajustes na insuficiência renal dá-se preferência em aumentar os intervalos entre as doses, mantendo a dose inicial alta. Se possível, dosar os aminoglicosídeos no sangue, o que seria a conduta mais adequada. A eficácia desta estratégia também é comprovada nos idosos, principalmente naqueles em que a função renal é relativamente preservada e não haja outras alternativas para o tratamento, recomendando-se, ainda, tratar com a duração mais curta possível dentro da proposta terapêutica de cada infecção. O efeito pós-antibiótico neste grupo comumente é prolongado, indo ao encontro da dose única diária. Dentro da faixa terapêutica recomendada, quando a MIC do microrganismo é baixa, dependendo da localização da infecção, podem ser utilizadas as doses do nível mínimo da faixa terapêutica estabelecida nos trabalhos, a fim de minimizar os efeitos adversos nos idosos, sem prejuízo terapêutico.^(48,51)

REAÇÕES ADVERSAS AOS ANTIBIÓTICOS NOS IDOSOS^(38,52)

Inúmeros trabalhos atestam a grande frequência de reações adversas às drogas (RAD) nos idosos. Comparados com adultos jovens, os anciãos apresentam duas a três

vezes mais RAD. Os idosos nos diversos países recebem de 30% a 40% do total das prescrições, apesar de no momento corresponderem a de 10% a 20% da população, variando com o país. Estima-se nos Estados Unidos que o custo total de RAD é de cerca de US\$ 200 bilhões anuais. As RAD causam ou contribuem para o óbito em 200.000 pacientes anuais nos Estados Unidos. As RAD são responsáveis direta ou indiretamente por 1/5 das internações dos enfermos geriátricos e respondem por 5% a 10% dos custos hospitalares. A cada ano, até 35% dos idosos polimedicados tratados em ambulatórios referem RAD. Dentro deste imenso universo das RAD, os antibióticos contribuem com 5% a 41% dos casos, dependendo do setor do hospital estudado.^(1,30)

A maior frequência das RAD na senectude tem sido atribuída primordialmente aos seguintes fatores: a) alterações fisiológicas e anatômicas; b) comorbidades; c) polimedicação; d) outros fatores.⁽¹³⁾

As alterações fisiológicas dos idosos, como foi revisto, interfere diretamente na farmacocinética e na farmacodinâmica dos antibióticos. Por outro lado, a reserva funcional dos diferentes órgãos está diminuída, com capacidade menor para tolerar as agressões tóxicas dos antimicrobianos. A maior parte da pesquisa terapêutica é desenvolvida em adultos jovens e tem sido transportada para os idosos sem estudos específicos que levem em consideração suas particularidades, havendo clara necessidade de pesquisas em relação ao tema.

Os enfermos geriátricos comumente apresentam doenças associadas, principalmente insuficiência cardíaca, diabetes, hepatopatias, desnutrição, insuficiência renal crônica, entre outras que se adicionam às alterações descritas anteriormente, agravando o problema.^(38,53)

Os idosos comumente são polimedicados, em função dos múltiplos problemas que apresentam. Várias revisões mostram que os idosos tratados em enfermarias ou nos ambulatórios ingerem entre 2,8 a 8,3 remédios por indivíduo. Registre-se que nestes estudos em geral não estão incluídos remédios caseiros e aqueles de venda livre no comércio, como analgésicos, anti-inflamatórios, vitaminas etc., que podem causar efeitos adversos nada desprezíveis. Este último problema ocorre inclusive em países desenvolvidos, entretanto é mais comum entre nós. O número de RAD aumenta com o número de medicamentos usados. O uso errado dos medicamentos em estudo durante um ano ocorreu em 15% com 1 fármaco; com 4 fármacos passou para 35% e com 8 ou mais chegou a quase 100% de erros nas tomadas. Estes erros são mais comuns em idosos que não têm supervisão na sua medicação oral; são atribuídos ao esquecimento, decisão deliberada de não tomar o remédio, presença de RAD, não saber administrar corretamente o medicamento pela via indicada, não entender a prescrição, falhas na memória recente, quadros demenciais, entre outras razões. Os erros de prescrição também podem estar relacionados ao

médico e incluem medicação inadequada para o caso, doses incorretas para mais ou para menos, esquemas mais longos que o necessário; vários trabalhos mostram que de 5% a 20% dos remédios prescritos são desnecessários ou redundantes, fato importante e facilmente evitável.

A polimedicação favorece as interações medicamentosas.⁽¹⁸⁾ Estas interações na atualidade contam-se aos milhares, sendo impossível memorizá-las, sobretudo aquelas que não fazem parte do receituário diário e os novos medicamentos que são lançados. Para esta finalidade existem tabelas, livros e até programas de computador para auxiliar os profissionais que prescrevem antibióticos. Tavares divide as interações em três grupos: a) as que são de natureza essencialmente físico-química, como a inativação da penicilina G cristalina quando colocada em soluções contendo vitaminas C ou do complexo B; b) as de natureza farmacocinética, quando há interferência na absorção, difusão, metabolização ou eliminação dos fármacos, como por exemplo o uso de rifampicina, que acelera a metabolização dos hipoglicemiantes orais, diminuindo a ação destes últimos; c) de natureza farmacodinâmica, como por exemplo o sinergismo possível em bactérias sensíveis entre a ampicilina com a gentamicina. As interações devem ser analisadas em cada prescrição e ponderar-se a sua importância clínica no paciente em questão. As interações de antibióticos com outros fármacos ou outros antimicrobianos

de maior destaque serão citadas adiante nos principais grupos destes medicamentos utilizados nos doentes geriátricos.⁽¹²⁾

Outros fatores que podem contribuir para a toxicidade incluem o uso de bebidas alcoólicas, capazes de alterar a absorção, distribuição, metabolização, a eliminação e até o efeito de alguns medicamentos, principalmente os que agem no sistema nervoso central. As RAD são mais comuns nos IF e vários autores destacam que são mais proeminentes no sexo feminino. As RAD crescem linearmente com a idade. A automedicação com remédios caseiros e com os de venda livre também dá origem a RAD nada desprezíveis.

Efeitos adversos no local da aplicação

Os efeitos irritativos locais, como manifestações de intolerância digestiva, dor abdominal, vômitos, flebites superficiais e profundas, infecções no local de inserção dos cateteres, infecções relacionadas a cateteres, dor e irritação química nos locais de injeções musculares são mais comuns nos pacientes idosos, quando se compara com outras faixas etárias como foi relatado no tópico “Absorção dos antibióticos”.

Diarreia associada aos antibióticos (DAA). O *Clostridioides difficile*

A DAA é mais relatada em idosos e ocorre de 2% a 25% dos cursos terapêuticos, sobretudo com o uso da amoxicilina +

clavulanato, eritromicina, ampicilina, clindamicina, cefalosporinas, além de outros, particularmente quando têm largo espectro e atuam em anaeróbios.

O primeiro conjunto de DAA é relacionado ao efeito direto nos intestinos causado por alguns antibióticos. A eritromicina tem efeito agonista nos receptores da motilina, acelerando o esvaziamento gástrico, produzindo contração do antro, duodeno e da vesícula biliar. A eritromicina atua na musculatura lisa do duodeno e interfere na contratilidade intestinal. Estas alterações são correlacionadas com a comum intolerância digestiva à eritromicina, manifestada principalmente por vômitos, dor abdominal e diarreia. A amoxicilina + clavulanato também estimula o peristaltismo intestinal, causando comumente diarreia. Este efeito colateral é devido principalmente ao clavulanato e aumenta com as doses mais elevadas do medicamento. A amoxicilina isoladamente não parece ter ação significativa na motilidade intestinal, embora possa também causar DAA.

Em indivíduos com uma alimentação normal, cerca de 70g de carboidratos chegam por dia ao cólon. Esta fração é composta principalmente por carboidratos não digeridos no delgado, nas fibras, nos açúcares não absorvíveis e nos oligossacarídeos. Estes alimentos são quebrados por várias espécies bacterianas existentes no cólon, sobretudo anaeróbios, mais no cólon esquerdo que no direito. Deste processo resulta a formação de ácidos graxos de cadeia

curta e gases, particularmente acetatos, butirato e propionato, e ácidos orgânicos. Em condições normais a fermentação dos hidratos de carbono é completa ou quase completa. Estes ácidos graxos têm função nutriente e exercem um papel trófico importante na mucosa colônica, sendo usados como fonte de energia pelos colonócitos. A diarreia pode ocorrer quando a capacidade da microbiota de fermentar é ultrapassada por um excesso de ingestão de carboidratos, levando a um acúmulo, juntamente com ácidos graxos remanescentes e cátions ligados a ácidos graxos aniônicos; a diarreia é resultante da hiperosmolaridade. Admite-se que os antibióticos, principalmente os que atuam em anaeróbios, ao diminuírem a microbiota intestinal interferem neste processo, tudo indicando que podem produzir diarreia por este mecanismo.

Em seres humanos existem dois ácidos biliares ou sais biliares primários: os ácidos cólico e o quenodesoxicólico. Eles são produzidos pelos hepatócitos, armazenados na vesícula biliar e excretados na bile, conjugados com a glicina e a taurina; a maior parte exerce a sua ação no intestino delgado, principalmente na digestão das gorduras, sendo reabsorvidos cerca de 90% no íleo distal. A parte dos ácidos biliares que chegam ao cólon é degradada por enzimas bacterianas da microbiota residente, resultando a formação do ácido desoxicólico e o ácido litocólico. Os ácidos biliares livres ou conjugados têm ação catártica na mucosa colônica pela indução da secreção de água

e eletrólitos. Com a redução da microbiota bacteriana, principalmente de anaeróbios, diminui o desdobramento dos ácidos biliares que chegam ao cólon, fato que para a maioria dos pesquisadores explica parte da patogenia das DAA. Assinale-se ainda que a interferência na fermentação dos hidratos de carbono e a falta de desdobramento dos ácidos biliares parecem atuar simultaneamente na gênese das DAA deste grupo.

Embora descrita também na comunidade, a doença causada pelo *Clostridioides difficile* (DCd) é atualmente uma importante causa de diarreia associada aos cuidados de saúde, principalmente nos hospitais, respondendo por 15% a 25% dos casos de DAA. O seu conhecimento vem despertando muito interesse não só pelo aumento da frequência no mundo inteiro, mas também pelo aumento da gravidade, principalmente após a caracterização da cepa hipervirulenta B1/NAP1/027 em vários países. A DCd pode ocorrer em quase todas as faixas etárias, contudo a sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comum após os 65 anos, os quais correspondem a mais de 70% dos enfermos.

As fontes de infecção da DCd são representadas pelos indivíduos doentes e pelos portadores assintomáticos que eliminam esporos do bacilo junto com as fezes. A transmissão basicamente é feita pessoa a pessoa via fecal-oral. O contato com objetos e utensílios contaminados pelos esporos e posterior deglutição é o mecanismo preponderante. O *Clostridioides difficile* (Cd)

é comumente encontrado em superfícies de mesas, cadeiras, camas, mobiliário em geral, dispositivos e instrumental médico como estetoscópio, aparelho de pressão, termômetros, roupas e calçados, no solo e nos sanitários e torneiras das enfermarias, tornando fácil a contaminação. A propagação do Cd pelo pessoal de saúde é considerada um mecanismo importante e evitável pela lavagem adequada das mãos e a adoção das precauções básicas.

Cerca de 90% dos indivíduos com DCd apresentam um ou mais fatores de risco associados que facilitam o seu surgimento. Os pacientes que adquirem a DCd no hospital são na maioria das vezes idosos, com múltiplas comorbidades, em uso de antibióticos por alguma razão. O uso de antibióticos é o fator mais comum, estando presente em até 96% dos casos. Eles podem romper o equilíbrio da microbiota intestinal, principalmente se atuam em Gram-negativos entéricos e anaeróbios, diminuindo a resistência à colonização pelo Cd, facilitando a transformação dos esporos em formas vegetativas e diminuindo a competição para a sua instalação e produção das toxinas.

Em princípio, todos os antibióticos podem causar a DCd, entretanto as quinolonas, as cefalosporinas, a clindamicina e as penicilinas de largo espectro são os mais envolvidos. Pacientes com mais de 65 anos têm risco 10 vezes maior de apresentar a DCd quando comparados a adultos jovens; quanto maior a idade maior o risco; as recorrências, a morbidade e a letalidade

também são mais elevadas nos idosos. As razões parecem múltiplas, como a presença de comorbidades as mais diversas, o declínio fisiológico da imunidade e da função renal, internações mais comuns e mais prolongadas, uso comum de antibióticos, quimioterapia antineoplásica, uso de medicamentos imunossuppressores, diminuição da acidez gástrica com a idade, diminuição da resposta imunitária às toxinas do Cd, diminuição da capacidade fagocítica dos polimorfonucleares em relação ao Cd, gastrostomia, presença de sonda nasogástrica, proveniência de asilo de idosos principalmente se houve longa permanência, entre outras, levando a um risco cumulativo elevado.

A gravidade e a letalidade também são mais acentuadas nos idosos. O uso de inibidores da bomba de prótons acompanha-se de um risco aumentado de DCd. As cirurgias também podem elevar a frequência da DCd, particularmente em idosos, cirurgias gastrointestinais e procedimentos endoscópicos, uso de profilaxia antibiótica e as cirurgias de urgência. A doença inflamatória intestinal vem também se associando mais comumente à DCd. Outras condições muito citadas na literatura são as neoplasias sólidas e hematológicas, principalmente durante a quimioterapia antineoplásica; *diabetes mellitus*; cirrose hepática; doença renal crônica; paciente transplantado de órgãos sólidos ou de medula; imunossuppressores, imunossupressão primária ou secundária, AIDS; desnutrição e hipoalbuminemia;

fibrose cística; presença de gastrostomia, jejunostomia ou sonda nasogástrica; consumo de carnes processadas, entre outros.

Efeitos adversos de natureza alérgica

As reações alérgicas nos idosos são responsáveis por 6% a 10% das reações adversas aos antibióticos. A maioria considera que a faixa etária em que mais ocorrem reações alérgicas aos antibióticos é dos 20 aos 49 anos. O problema maior nos idosos é o aumento da morbidade e da letalidade diante de reações mais graves, em função das alterações fisiológicas e das comorbidades comumente presentes. Em princípio todos os antibióticos podem causar alergia, entretanto, como em outras faixas etárias, predominam as penicilinas, cefalosporinas e os sulfamídicos. A maioria dos tipos de reação alérgica também já foi descrita em todos os antibióticos e também nos idosos. Embora a letalidade das reações alérgicas nos idosos seja maior, a maioria delas é de leve intensidade. Os idosos também podem apresentar reações pseudoalérgicas com alguns antimicrobianos, como é o caso da infusão rápida da vancomicina, causando a síndrome do homem vermelho. Em função da polimedicação comum nos idosos, constitui problema prático frequente ficar-se em dúvida se a reação alérgica observada é ao antibiótico prescrito ou aos medicamentos associados, motivando suspensão de tratamentos por vezes de difícil substituição; esta é mais uma razão para que as prescrições

sejam feitas somente com os medicamentos essenciais, evitando-se os fármacos desnecessários ou os de ação duvidosa.

Efeitos adversos dos principais grupos de antibióticos utilizados nos idosos

Os idosos apresentam as mesmas reações adversas que os demais pacientes. A revisão a seguir não tem como objetivo listar todos os efeitos adversos dos principais grupos de antibióticos e sim focalizar naqueles que são mais caracteristicamente encontrados na faixa etária acima de 60 anos.

Beta-lactâmicos⁽³¹⁾

Estes antibióticos estão entre os mais seguros nos idosos, mormente naqueles com função renal preservada. A penicilina G cristalina tem 1,6 mEq de potássio em cada 1.000.000 de UI. Em doses elevadas, em pacientes com insuficiência renal ela pode causar hiperpotassemia e todas as suas consequências, devendo-se levar em consideração no equilíbrio eletrolítico do paciente. Em doses altas, a ampicilina, oxacilina, carbenicilina, ceftriaxona, cefazolina, cefradina e cefalexina têm quantidades significativas de sódio, as quais podem determinar problemas em cardiopatas e hepatopatas. Estes mesmos medicamentos podem interagir com a digoxina facilitando o surgimento de intoxicação digitalica.

A penicilina G cristalina, imipeném, cefepima, carbenicilina, ampicilina,

cefazolina, cefotaxima e cefuroxima, em doses elevadas, em idosos com significativo comprometimento renal ou doenças neurológicas prévias, podem ser neurotóxicas, causando crises convulsivas, mioclonias, confusão mental e psicoses. Estes fármacos parecem atuar como antagonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA). Quando há uremia, observa-se um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica; por outro lado, a acidose dificulta a passagem dos antibióticos do líquido para o sangue, fatos que contribuem para aumentar a concentração destes fármacos no sistema nervoso central. Os idosos com doenças neurológicas de base, principalmente as sequelas de acidente vascular cerebral, também têm maior risco destes efeitos indesejáveis.

A amoxicilina + clavulanato tem sido relacionada à hepatotoxicidade principalmente na ancianidade, recomendando-se monitorar as transaminases durante o seu uso em doses elevadas e prolongadas nestes enfermos.

A ampicilina, amoxicilina e várias cefalosporinas podem diminuir a síntese de vitamina K pela microbiota intestinal e interferir no seu metabolismo. A cefoperazona pode interferir no metabolismo da trombina, podendo complicar a terapêutica anticoagulante feita por alguns pacientes.

A cefalotina parece aumentar seu potencial nefrotóxico se associada à furosemida, ao ácido etacrínico, a polimixinas ou a aminoglicosídeos. Várias cefalosporinas,

principalmente de terceira geração, podem causar intolerância ao álcool, efeito antabuse.

O imipeném em doses elevadas é mais neurotóxico principalmente em idosos, preferindo-se o meropeném quando se utilizarem doses altas; O imipeném e o meropeném podem diminuir a atuação do ácido valproico e aumentar a frequência de convulsões; risco semelhante ocorre com o uso concomitante do tramadol.

Aminoglicosídeos^(30,46)

Os aminoglicosídeos apresentam um potencial elevado de ototoxicidade e nefrotoxicidade, estando entre os de uso mais temido nos idosos. A ototoxicidade, por exemplo, ocorre em cerca de 3% dos enfermos com 14 anos e sobe para 26% aos 90 anos. Desta forma, sempre que possível devem ser evitados. No caso de serem usados, quando não há alternativas, controla-se rigorosamente a função renal durante todo o tempo de uso, como ocorre no tratamento da endocardite por enterococos, idealmente também com dosagem sérica da gentamicina, embora nesta situação seja preferível usar a associação ampicilina + ceftriaxona com iguais resultados e sem a nefrotoxicidade com o uso prolongado dos aminoglicosídeos. São medicamentos de faixa terapêutica estreita e capazes de produzir lesões e disfunção do túbulo proximal além de redução da filtração glomerular; nos idosos estas ações se juntam às alterações fisiológicas já citadas. Outros fatores que aumentam a nefrotoxicidade são hipotensão, desidratação,

nefropatias prévias, principalmente a causada pela hipertensão arterial e o diabetes, uso simultâneo de vancomicina, ácido etacrínico, furosemida, cefalotina, outras cefalosporinas, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINH), anfotericina B, clindamicina, foscarnet, contrastes radiológicos por via venosa, piperacilina + tazobactam e a polimixina B.

O tratamento com dose única diária não aumenta a nefrotoxicidade, ao contrário do uso fracionado que parece aumentá-la, embora discuta-se este fato em relação à ototoxicidade em idosos. A dose utilizada e o tempo de uso acima de 3 dias são também listados entre os fatores de risco da nefrotoxicidade. A nefrotoxicidade parece ser mais comum que a ototoxicidade. A neomicina é considerada o mais nefrotóxico e a estreptomicina o menos; a sua frequência é semelhante com o uso da gentamicina, amicacina ou tobramicina. A ototoxicidade parece relacionada às elevadas concentrações que estes antibióticos atingem na endo e perilinfa do órgão de Corti e das células vestibulares. Os fatores de risco são os mesmos da lesão renal. Em geral a ototoxicidade aparece em pacientes que apresentam também lesão renal. Nos tratamentos prolongados o oitavo par deve ser monitorado com audiometria. As frequências mais altas são as inicialmente atingidas e são detectadas na audiometria. Nos idosos é necessário realizar audiometria de base, para fins comparativos, pois é comum haver déficits auditivos significativos preexistentes.

Os pacientes devem ficar atentos para a presença de vertigens, zumbido e perda auditiva; as lesões diagnosticadas no início podem ser reversíveis. Registre-se ainda mais raramente a possibilidade de bloqueio neuromuscular, principalmente em pacientes cirúrgicos em uso destes antibióticos. Os efeitos tóxicos são cumulativos entre os diversos aminoglicosídeos, constituindo erro a troca de um aminoglicosídeo pelo outro para contornar a sua toxicidade.

Glicopeptídeos⁽⁴⁷⁾

Embora seja uma tarefa mais difícil, a vancomicina deve também ser evitada nos idosos, sempre que possível, estando entre os fármacos de uso mais temido, principalmente após os 80 anos. O aumento das infecções pelos estafilococos MRSA e pelos estafilococos coagulase negativa resistentes à oxacilina faz com que o seu uso seja relativamente comum, principalmente em medicina hospitalar. É ototóxica e nefrotóxica e o risco aumenta quando é associada aos aminoglicosídeos, nas doses mais elevadas e nos tratamentos prolongados. Em menor escala, o problema é referido também com a piperacilina + tazobactam e com a furosemida e com o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Quando tiver de ser utilizada nos idosos deve-se controlar a função renal e as lesões para o oitavo par. Os idosos comportam-se como pacientes com insuficiência renal fisiológica; a vancomicina praticamente não é metabolizada e tem eliminação exclusiva

renal. Desta forma, os intervalos entre as doses devem ser ajustados nos pacientes com insuficiência renal, e os seus níveis séricos, idealmente, deveriam ser mensurados pois é um antibiótico de faixa terapêutica limitada, onde as concentrações tóxicas são muito próximas da faixa terapêutica. Vale lembrar que a vancomicina tem como efeito colateral a degranulação de mastócitos e que se for infundida rapidamente por via EV causa a síndrome do homem vermelho, que imita clinicamente reações alérgicas do tipo 1 mas não tem nada a ver com a imunoglobulina E, criando-se um problema de diagnóstico diferencial entre pseudoalergia e alergia verdadeira. A infusão da vancomicina na velocidade mais recomendada (concentração $\leq 5\text{mg/mL}$ na velocidade de $< 15\text{mg/min}$ e $< 1\text{g por hora}$) praticamente elimina a reação pseudoalérgica.

A vancomicina por via oral é o tratamento de escolha para os casos graves de colite pelo *C. difficile*, comum em idosos. Registre-se que a vancomicina não é absorvida por via oral e sua administração por esta via em geral não causa reações adversas de significado, incluindo os casos com insuficiência renal. Recomenda-se que não seja usada com a colestiramina, pois esta associação diminui o efeito antimicrobiano.

A teicoplanina, outro componente deste grupo, é menos usada na prática e tem quase as mesmas indicações que a vancomicina. O seu custo é mais elevado, porém vários autores consideram-na com tolerância melhor quando comparada à vancomicina.

Macrolídeos, incluindo os azalídeos. Clindamicina⁽⁴⁶⁾

A eritromicina apresenta, também nos idosos, intolerância digestiva acentuada e, por isto, na maioria das suas indicações tem sido substituída pela azitromicina ou claritromicina, que são mais bem toleradas. Em doses elevadas, sobretudo em idosos, com insuficiência hepática ou renal, podem ser ototóxicos, produzindo hipoacusia e vertigens, efeito que costuma ser reversível com a suspensão da droga, embora haja casos com lesões irreversíveis descritos. A eritromicina, como os demais macrolídeos, apresenta muitas interações medicamentosas. Pode aumentar os níveis de muitos medicamentos, por interferência na sua metabolização como o fenobarbital, glicocorticoides, anticoagulantes orais, teofilina, carbamazepina, ciclosporina, bromocriptina, varfarina, ergotamina, digoxina, entre outros. Recomenda-se não usar a eritromicina com a terfenadina (anti-histamínico) em virtude do risco de arritmias, aumento do espaço QT e até parada cardíaca.

A claritromicina em doses mais elevadas tem causado delírios e psicoses, particularmente em enfermos com pneumonia durante a sua senescência; nestes pacientes citam-se ainda sonolência, cefaleia, ansiedade, podendo evoluir para delírio e psicose e hipoacusia. Podem aumentar o espaço QT e desencadear arritmias ventriculares, efeito mais descrito em idosos com cardiopatia isquêmica. Recomenda-se evitar os macrolídeos quando usados com outros

medicamentos que aumentem o espaço QT, particularmente alguns antiarrítmicos em pacientes cardiopatas.

A claritromicina pode diminuir o metabolismo hepático de vários medicamentos, como a digoxina, teofilina, midazolam, diazepam, bromazepam, rifabutina, varfarina, sildenafil, lovastatina, fenitoína, ciclosporina, entre muitos outros, aumentando os seus níveis e facilitando os efeitos adversos por estes fármacos, muitos dos quais de uso comum nos idosos. A claritromicina usada concomitantemente com inibidores dos canais de cálcio pode também interferir com a sua metabolização, levando à hipotensão e nefrotoxicidade. Recomenda-se não usá-la com a cisaprida visto o risco de arritmias, aumento do espaço QT e *torsades de points*.

A azitromicina é mais bem tolerada do ponto de vista digestivo do que a eritromicina e com menos intolerância que a claritromicina. A absorção digestiva da azitromicina é elevada, principalmente se usada mais de 1 hora antes das refeições, porém diminui se prescrita com fármacos contendo alumínio ou magnésio. A azitromicina é em boa parte eliminada pela mucosa intestinal e pela bile e interfere muito pouco com a metabolização de outros fármacos no fígado, ao contrário do que ocorre com os outros macrolídeos. Como os demais macrolídeos é citada entre as causas de aumento do espaço QT devendo-se evitá-la junto com outros medicamentos que causam o mesmo problema, incluindo a cloroquina.

Seu uso em cardiopatas com arritmias deve ser também evitado. Classificada como de risco médio de causar colite pelo *C. difficile*.

A clindamicina é uma lincosamida. A diarreia é a queixa mais importante com o seu uso, variando geralmente entre 2% e 20% dos pacientes, principalmente nos idosos, podendo ocorrer até semanas após o seu término. Juntamente com as cefalosporinas, as penicilinas de largo espectro e quinolonas são os antibióticos mais implicados como causa da enterite pelo *C. difficile*; considerada como de alto risco; outras formas de diarreia associada a antibióticos também são comuns com o uso da clindamicina em pacientes longevos. Diante de diarreia mais intensa, sobretudo no grupo geriátrico, o antibiótico deve ser suspenso e idealmente investigar-se a infecção pelo *C. difficile*. Manifestações de intolerância digestiva além da diarreia são também comuns. A clindamicina, que pode causar bloqueio neuromuscular, exige especial cuidado em idosos que serão submetidos a cirurgia e em uso de bloqueadores neuromusculares. A clindamicina interfere pouco com a metabolização de outros medicamentos, entretanto vários medicamentos podem baixar os seus níveis séricos acelerando a sua metabolização hepática, como é o caso da rifampicina e do itraconazol, entre outros. Lembrar que a injeção IV rápida pode causar parada cardíaca; a injeção venosa deve ser realizada entre 30 e 60 minutos, sem exceder 30mg/minuto e 1200mg por hora.

Quinolonas^(42,47)

As fluoroquinolonas são antibióticos relativamente bem tolerados visto a grande frequência com que têm sido usadas, o que não significa serem isentas de efeitos adversos, particularmente na velhice. Nos doentes geriátricos as alterações na eliminação renal e na metabolização hepática podem contribuir para o seu acúmulo e toxicidade, recomendando-se avaliar a função renal antes do seu uso. Como já foi citado, as quinolonas são causas comuns de diarreia associada a antibióticos e são classificadas como de alto risco para a infecção pelo *C. difficile*, incluindo a cepa NAP1/BI/027, resistente a este grupo de fármacos. As quinolonas, em 0,9% a 11% dos pacientes, podem causar alterações da esfera neurológica, como: tonteados, cefaleia, insônia, alterações do humor, distúrbios da atenção, alterações da memória, confusão, perda do apetite e tremores, que muitas vezes são interpretadas como fazendo parte do comportamento dos idosos; mais raramente citam-se casos de alucinações, delírio e psicoses; mais descritas em pacientes senis e previamente neuropatas. Podem causar crises convulsivas atribuídas a um efeito antagonista do GABA das quinolonas, que pode ser agravado pelo uso concomitante de AINH e da teofilina.⁽⁴²⁾

As quinolonas podem aumentar o espaço QT com risco potencial de causar arritmias ventriculares polimorfas graves. Este efeito adverso é mais comumente observado com o moxifloxacino, seguido do levofloxacino e

ciprofloxacino. Recomenda-se cuidado redobrado ao usá-las em pacientes com condições que podem ter aumento do espaço QT, como hipocalcemia, hipomagnesemia, hipotireoidismo, bradiarritmias, ou em doentes usando alguns antiarrítmicos, como a quinidina, procainamida, amiodarona e o sotalol. Estas reações adversas são mais citadas em idosos e cardiopatas. Muitas outras medicações podem aumentar o espaço QT e que eventualmente são usadas por idosos, como a cloroquina, quinina, lumefantrina, efavirenz, fluconazol, itraconazol, claritromicina, eritromicina, azitromicina, pentamidina, terfenadina, cisaprida, para citar apenas algumas, e nestes casos há mais chances de ocorrerem interações. As quinolonas, sobretudo em idosos, têm sido relacionadas a casos de aneurisma de aorta e dissecação de aneurisma, por mecanismo ainda não bem estabelecido.

Podem ocasionar tendinites e rotura de tendões, descritos até alguns meses após o curso terapêutico; o uso simultâneo de corticoides, a presença de doença renal crônica, idade acima de 60 anos, os pós-transplantados e a obesidade são considerados fatores de risco para o seu aparecimento. É uma reação adversa incomum e recomenda-se repouso. Em geral, as lesões de tendinite são reversíveis, mas podem complicar-se com a rotura dos tendões.

As quinolonas diminuem a metabolização de alguns fármacos como o varfarina e a teofilina, aumentando a sua ação; sua absorção diminui quando ministrada junto

com fármacos contendo alumínio, magnésio, antiácidos, ferro e zinco.

Tetraciclina e glicilciclina (tigeciclina)

A utilização das tetraciclina entre nós ficou mais restrita, em indicações bem precisas, por conta do uso abusivo durante décadas e muita pressão seletiva de resistência em muitas bactérias. De um modo geral, são bem toleradas pelos idosos, destacando-se manifestações de intolerância digestiva em cerca de 10% dos pacientes, em especial a diarreia associada ao uso dos antibióticos, incluindo a infecção pelo *C. difficile*. Comparada às tetraciclina de primeira geração, a doxiciclina é considerada com melhor tolerância e com a farmacocinética mais favorável, facilitada por uma ou duas tomadas diárias. Na insuficiência renal não são recomendadas por conta da sua ação catabolizante no metabolismo dos aminoácidos, que leva a aumento das escórias nitrogenadas, acidose e hiperfosfatemia. Caso seja indispensável, em geral utiliza-se a doxiciclina, que é eliminada em grande parte por regurgitação colônica. Muito importante nos idosos polimedicados são as interações medicamentosas com as tetraciclina. Sua absorção é inibida com antiácidos, leite, medicamentos com alumínio, magnésio, ferro, kaolin-pectina, salicilato de bismuto, bicarbonato de sódio, pois decrescem sua absorção ou as inativam. A carbamazepina, a fenitoína e os barbitúricos aceleram o seu metabolismo e

diminuem seus níveis séricos. Aumentam a toxicidade da digoxina. Interferem com o metabolismo da vitamina K, aumentam a ação de vários anticoagulantes, elevando o risco de sangramentos. Podem aumentar os efeitos hipoglicemiantes das sulfonilureias. O uso de diuréticos aumenta as alterações renais das tetraciclinas. A hepatite não é comum, como já acontece em outras faixas etárias. As tetraciclinas comumente causam reações alérgicas cruzadas entre si, incluindo a tigeiciclina. Registre-se ainda a possibilidade de antagonismo quando associadas às penicilinas e aos aminoglicosídeos.

A tigeiciclina é um derivado da minociclina. Apesar de se apresentar sob a forma injetável, os efeitos adversos mais descritos são da esfera gastrointestinal, incluindo náusea, vômitos, diarreia e dor abdominal. Em pacientes com insuficiência hepática (IH) deve ser evitada não só pelo aumento das transaminases que pode produzir, como também pela descrição, embora incomum, de hepatite icterica, além de ter a sua dose ajustada em função da metabolização hepática. Embora sangramentos sejam raros, pode alterar o coagulograma, com aumento da protrombina, da púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e trombocitopenia. Raramente são descritos casos de pancreatite e deve-se considerar a hipótese em casos de intolerância digestiva mais pronunciada. Muitos autores fazem restrições também em idosos, para o seu uso em algumas infecções adquiridas em hospital, principalmente a pneumonia, e em função de maior

letalidade nos trabalhos comparativos, e por isto recomenda-se usá-la somente em situações em que não há melhores opções e, de preferência, não isoladamente. Possível reação alérgica cruzada com outras tetraciclinas. Apresenta os mesmos problemas já referidos com as tetraciclinas.

Sulfamídicos. Trimetoprim + sulfametoxazol (SMZ + TMP)⁽⁵⁴⁾

O uso das sulfonamidas isoladamente nos dias atuais está restrito a poucas indicações; em geral dá-se preferência à associação SMZ + TMP. Os efeitos adversos são comuns e muito variados, ocorrendo em frequência semelhante tanto na ancianidade como em pacientes mais jovens, em geral entre 6% e 8% nos pacientes previamente hígidos e no outro extremo 25% a 50% em pacientes com AIDS.

Os efeitos adversos mais comuns são os de intolerância digestiva e os de natureza alérgica. Náusea, vômitos, dor abdominal são os mais referidos, em geral discretos e não indicam a suspensão do medicamento. Quando intensos é importante lembrar que também nos idosos podem ocorrer casos de hepatite medicamentosa (com padrão colestativo, hepatocelular, misto ou granulomatoso) e pancreatite aguda, complicações que devem ser afastadas.

Os efeitos alérgicos são cruzados dentro da família dos sulfamídicos antimicrobianos e em sua maioria de leve gravidade. Reações alérgicas graves e até fatais podem

ocorrer também no grupo geriátrico, como síndrome de Stevens Johnson, epidermólise bolhosa, *DRESS síndrome*, entre outras, e nestes casos a dessensibilização é contraindicada mesmo quando a substituição é difícil. As sulfonamidas não antimicrobianas, como os diuréticos tiazídicos, a furosemida e as sulfonilureias (hipoglicemiantes orais), raramente causam alergia cruzada com as antimicrobianas, e em geral não são impeditivas do uso a não ser em casos de alergia grave.

A anemia megaloblástica, por deficiência de ácido fólico, é relativamente comum principalmente em idosos desnutridos com evidências de deficiência de folatos, no alcoolismo pesado, nas doses elevadas e tratamentos prolongados. Nestes casos recomenda-se a reposição com o ácido folínico que parece interferir menos que o ácido fólico com a ação do medicamento nos microrganismos; esta reposição nos indivíduos bem nutridos não é rotineira, pois alguns trabalhos mostram interferência na ação antimicrobiana, embora menor, com o ácido folínico. Neutropenia e mais raramente aplasia medular são referidas como mais comuns em idosos. Estes efeitos hematológicos devem ser controlados nos tratamentos mais longos com exame clínico e hemogramas periódicos.

O SMZ + TMP diminui a secreção de potássio no túbulo distal, podendo causar hipercalcemia. Este efeito é mais descrito na senilidade, principalmente nos nefropatas prévios e nos que estão em tratamento

com os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), os bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e as espironolactona, medicamentos de uso comum nos longevos, havendo casos de morte súbita descritos. Também diminui a secreção tubular de creatinina e esta pode elevar-se no sangue, embora o fármaco não altere a filtração glomerular. Outros efeitos adversos dos sulfamídicos podem ocorrer da mesma forma que em outras faixas etárias.

Especial atenção deve ser dedicada aos idosos polimedicados, por conta das inúmeras interações dos sulfamídicos com medicamentos comumente usados na senectude. O primeiro conjunto são medicamentos que quando usados simultaneamente aumentam os níveis do SMZ+TMP e as suas reações indesejáveis: carbamazepina, fenobarbital, secobarbital, fenitoína, rifampicina e rifapentina são exemplos de fármacos deste primeiro conjunto. O segundo grupo são medicamentos que podem aumentar a sua toxicidade, como os iECA e os BRA (hiperpotassemia), o metotrexato (anemia), as sulfonilureias (hipoglicemia), o varfarina (sangramentos). O terceiro grupo é o que tem seu nível aumentado pelo uso concomitante do SMZ+TMP, como a dapsona, amiodarona, losartana, fenitoína, rifampicina, entre outras.

Oxazolidinonas (linezolida) e Lipopeptídeos (daptomicina)^(1,18,47)

A linezolida é relativamente bem tolerada. As reações indesejáveis mais referidas

são cefaleia, náusea, vômitos e diarreia. É associada à mielossupressão em menos de 1% dos pacientes. Tem relação com a dose usada, com o tempo de administração (em geral > 14 dias), mais comum nos idosos e na insuficiência renal. Pode manifestar-se com anemia, pancitopenia e mais comumente com trombocitopenia < 100 mil. Costuma regredir em uma a três semanas após a interrupção da droga. Recomenda-se hemograma completo pelo menos semanal durante o seu uso.

Também está relacionada ao aparecimento de neuropatia periférica e neurite óptica e à dose e tempo-dependentes. A neurite óptica se manifesta com diminuição da acuidade visual, escotomas e diminuição da percepção das cores. Recomenda-se controle clínico e neurológico durante a sua utilização, bem como exame oftalmológico. Constatado o problema, a administração do medicamento deve ser retirada, podendo haver regressão ou melhora em algumas semanas, embora haja casos irreversíveis.

Raramente são descritos casos de acidose láctica, que em geral ocorre em tratamentos prolongados, apesar de ter sido referida em até uma semana. O risco é maior nos idosos, na insuficiência renal, embora alguns autores considerem haver uma predisposição genética e, por vezes, interações com fármacos que possam provocar acidose láctica. Manifesta-se por náusea, vômitos, fraqueza generalizada, bicarbonato baixo e lactato elevado. Com a retirada do medicamento o quadro costuma

regredir em dois a quatro dias, entretanto há casos fatais referidos, devendo estas manifestações ser controladas.

A linezolida é um inibidor seletivo da monoamina oxidase (MAO) e pode causar a síndrome da serotonina particularmente quando utilizada com medicamentos que, por algum mecanismo, possam produzir a mesma síndrome. São dezenas de medicamentos e alimentos que devem ser verificados e acompanhados durante o uso, principalmente prolongado, da linezolida. Clinicamente apresenta-se com tremores, agitação, ansiedade, mioclonias, rigidez muscular, sudorese, alterações da pressão arterial, pele avermelhada, pupilas dilatadas, hiper-reflexia, entre outros. Constitui boa rotina não usar fármacos serotoninérgicos juntamente com a linezolida. A suspensão dos fármacos costuma fazer regredir estas manifestações em poucos dias. Alguns, como a rifampicina e a levotiroxina, podem acelerar a metabolização da linezolida diminuindo os seus níveis, enquanto outros, como os inibidores da bomba de prótons e a claritromicina, fazem o contrário.

A daptomicina tem como efeitos adversos mais comuns a cefaleia, náusea, vômitos e constipação. Miopatia e rhabdomiólise podem ser induzidas por ela em 2% a 14% dos pacientes, sem diferenças significativas da faixa etária. Os fatores de risco mais citados são a presença de insuficiência renal, obesidade, doses elevadas, tempo prolongado do tratamento e a administração

concomitante de outras substâncias que possam ser miotóxicas, como é o caso das estatinas. O quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos, somente com elevação da CPK, até casos de rabdomiólise maciça com insuficiência renal e intensa mioglobínúria. As queixas mais citadas são dores musculares e fraqueza. Em geral há reversão do quadro com a suspensão do antibiótico. Sugere-se o controle clínico e o acompanhamento com dosagens seriadas da creatinofosfoquinase (CPK) antes e durante o tratamento; as elevações discretas são comuns e só normalizam uma a duas semanas após a suspensão do medicamento. Para os pacientes com sintomas a suspensão está indicada quando a CPK aumenta cinco vezes o valor normal, > 1000u/L; para os casos assintomáticos a suspensão estaria indicada quando a CPK atinge 10 vezes o valor normal, > 2000u/L. Recomenda-se ainda suspender transitariamente as estatinas, quando for o caso de se prescrever a daptomicina, com o aval do clínico do paciente. Não há acometimento da musculatura cardíaca.

Casos de pneumonia eosinofílica relacionados ao uso da daptomicina têm sido descritos principalmente em idosos do sexo masculino, com insuficiência renal e, em geral, duas a três semanas de uso. A hipótese mais aceita é a ligação do medicamento no surfactante pulmonar, gerando um mecanismo inflamatório misto químico e alérgico. O paciente pode apresentar febre, tosse, dispneia, estertores finos, podendo

evoluir com hipóxia, alterações radiológicas compatíveis com pneumonia eosinofílica e comumente presença de eosinofilia no escarro ou na biópsia pulmonar. O tratamento consiste em suspender a administração da daptomicina e fazer uso de corticoides e suporte ventilatório, se necessário.

Isoniazida. Rifampicina.

Pirazinamida. Etambutol^(17,47,55)

A maioria dos tratamentos indicados para a tuberculose com os esquemas básicos é levada a termo sem problemas relevantes. Para os idosos devem-se seguir os mesmos cuidados recomendados para outras faixas de idade.

Isoniazida

As reações adversas da isoniazida no idoso são as mesmas dos pacientes mais jovens, predominando as chamadas reações menores, sobretudo náusea, vômitos e dor abdominal que por sinal ocorrem também com os demais integrantes do esquema básico. Artralgias e reações alérgicas leves ocorrem também com todas as quatro drogas, com mais destaque para a rifampicina e a isoniazida.

Reações da esfera neuropsiquiátrica mais leves, como cefaleia, euforia, insônia, depressão, ansiedade, não são incomuns, porém mais raramente podem surgir manifestações mais graves como convulsões, psicose e encefalopatia. A polineuropatia é uma reação indesejável tradicional com a

isoniazida. Há vários fatores que aumentam o seu risco, como a desnutrição com perda de mais de 15% do peso corporal normal, o alcoolismo pesado com ingestão de mais de 80g de álcool por dia, hepatopatias, AIDS em fase avançada e a idade mais avançada. Esta RAD ocorre devido o mecanismo de ação do fármaco competindo com a vitamina B6, que é minimizada quando se adiciona este elemento à medicação nestes grupos de maior risco. Mais raramente pode causar neurite óptica, embora este problema seja mais esperado com o etambutol.

A hepatotoxicidade da isoniazida (INH) ocorre em > 20% dos enfermos e se manifesta de forma assintomática e apenas quando a elevação das aminotransferases chega a níveis < 100 ui/L. A maioria destes casos evolui muito bem, sem necessidade de interrupção do medicamento, mas com acompanhamento cuidadoso clínico e laboratorial. Nos pacientes sem hepatopatia prévia, os esquemas oficiais sugerem suspensão da medicação se as aminotransferases estiverem acima de cinco vezes o normal ou três vezes o normal se houver clínica compatível; a partir daí há uma série de desdobramentos propostos no Manual de Tuberculose do Ministério da Saúde,⁽⁵⁵⁾ bem como para os hepatopatas prévios com ou sem cirrose.

A hepatite pela INH é um quadro mais sério, que se apresenta entre 0,5% e 1% dos pacientes, com manifestações clínicas e laboratoriais de uma hepatite com padrão predominante hepatocelular, que em alguns

pacientes pode até ser fatal. Existem vários fatores de risco que elevam a sua ocorrência, como aumento progressivo com a idade, alcoolismo pesado (diário, ingestão maior que 80g, em que a hepatite atinge 2,6% dos pacientes), a desnutrição importante (perda de 15% ou mais do peso normal), preexistência de hepatopatias, durante a gravidez e no puerpério imediato, história patológica de polineuropatia por outras causas, AIDS em fase de imunossupressão intensa, usuários de drogas ilícitas endovenosas, uso concomitante com outros fármacos hepatotóxicos (rifampicina, pirazinamida, paracetamol) ou que aumentam a indução de metabolização pelo sistema citocromo P-450. A hepatite pela INH entre os 35 e 64 anos aumenta a sua frequência para 1,8%, número que se eleva para 3% da faixa etária entre os 65 e 90 anos; ambos os percentuais maiores que os encontrados nos jovens e crianças. Clinicamente, em geral aparece nos dois ou três primeiros meses após o início do tratamento; manifestações digestivas, fadiga, dor abdominal, icterícia, perda do apetite; as provas de função hepática estão alteradas e as aminotransferases ultrapassam geralmente cinco vezes o valor normal; devem ser afastadas principalmente a hepatite por vírus, a hepatite autoimune e hepatite por outros medicamentos.

Rifampicina

A maioria das reações indesejáveis à rifampicina são classificadas como menores: intolerância digestiva e reações

alérgicas leves, Deve-se avisar sobre a coloração avermelhada/alaranjada da urina e outros líquidos orgânicos, característica sistemática com o seu uso. A rifampicina é metabolizada no fígado e, hepatotóxica, deve ser evitada em pacientes idosos com hepatopatias. As reações alérgicas ocorrem em 0,01% a 0,26% e, embora benignas em sua maioria, podem dar problemas sérios como choque anafilático, nefrite intersticial, trombocitopenia, anemia hemolítica, vasculites, agranulocitose, entre outras. Pode causar um quadro semelhante às viroses respiratórias (*flu like*) em geral passageiro de evolução benigna mas que vez por outra pode ser mais intenso.

A rifampicina, em 10% a 30% dos pacientes, aumenta as aminotransferases, em geral < de 100 ui/L e de evolução benigna. Em cerca de 1% dos enfermos pode determinar uma hepatite tóxica, em geral nas 12 primeiras semanas do início do tratamento, com clínica digestiva, hepatomegalia e icterícia. A hepatite em geral tem um padrão colestático com aumento das aminotransferases e da fosfatase alcalina. Os fatores de risco mais citados para o aparecimento da hepatite da rifampicina são a existência de hepatopatia prévia, alcoolismo pesado, uso de doses elevadas e a associação com outros fármacos hepatotóxicos, com destaque para a INH, a pirazinamida e o paracetamol.

A rifampicina é um potente indutor de enzimas do sistema P-450 hepático e, em função disto, causa inúmeras interações medicamentosas bem documentadas. Este

fato deve ser levado em consideração principalmente em idosos, que comumente são polimedicados. Dentre os medicamentos que têm a sua metabolização acelerada e por consequência prejuízo da sua atuação citam-se anticoagulantes (varfarina, rivaroxabana...), antimicrobianos (azóis, atovaquona, cloranfenicol, claritromicina, doxiciclina, linezolida, moxifloxacino, praziquantel...), cardiovasculares (beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, digoxina, losartana,...), em endocrinologia (biguanidas, glicocorticoides, levotirosina, sulfonilureias, anticoncepcionais orais...), neuropsiquiátricos (benzodiazepínicos, citolopram, haloperidol, resperidona, fenitoína,...), opiáceos (fentanil, propofol, metadona...), além de vários antirretrovirais e outros.

Pirazinamida

A pirazinamida tem como reações indesejáveis mais comuns a náusea, os vômitos, as mialgias e artralguas. Embora seja muito hepatotóxica em quantidades mais elevadas, nas doses que se usam na tuberculose, atualmente, costuma ser bem tolerada. Mesmo nas doses menores ela pode ser hepatotóxica e tem como fatores de risco mais importantes a associação com a rifampicina, com a INH e outros fármacos hepatotóxicos, hepatopatias prévias, e a idade acima de 60 anos. Pode causar hiperuricemia assintomática ou precipitar crises de gota nos indivíduos geneticamente predispostos à doença; deve-se evitar

o seu uso juntamente com medicamentos que diminuam a eliminação de ácido úrico, como os diuréticos de alça e os tiazídicos. Também pode causar reações alérgicas em sua maioria benignas, e mais raramente casos graves. Já foram descritos casos de rabdomiólise e mioglobínúria evoluindo para insuficiência renal, porém considerada raridade.

Etambutol

Habitualmente é um medicamento bem tolerado. A intolerância digestiva e as reações alérgicas não são comuns. Pode elevar o ácido úrico e precipitar gota principalmente se usado com a pirazinamida. Raramente referem-se casos de cefaleia, confusão mental e desorientação. O principal efeito adverso é a neuropatia periférica e a neurite óptica retrobulbar. As queixas mais comuns da neurite óptica são a diminuição do campo visual, sobretudo lateral, diminuição da acuidade visual, escotomas e cegueira para as cores vermelho e verde em geral bilateral, mas pode ser maior de um lado.

Os pacientes em uso de etambutol devem ser instruídos sobre estas manifestações que, se ocorrerem, eles devem parar o medicamento e procurar o seu médico. Recomenda-se, antes de iniciar o tratamento da tuberculose, fazer um exame ocular rotineiro para ter um padrão seguro de comparação, visto que esta reação adversa pode ocorrer em 1% a 5% dos pacientes. A neurite óptica pode ser reversível em algumas semanas

ou meses se diagnosticada no início. As crianças principalmente abaixo de 5 anos podem não saber distinguir com segurança estas manifestações oculares e por isto os esquemas de tratamento habitualmente não incluem o etambutol nos menores de 10 anos de idade. Se não diagnosticada, pode evoluir para quadro irreversível. Nos idosos o etambutol também requer cuidados redobrados pois são comuns alterações oculares, como a catarata, que alteram a acuidade visual; neste grupo é fundamental o exame ocular antes da prescrição do etambutol, além da clara explicação das manifestações da neurite óptica; o teste das cores pode também ajudar bastante na diferenciação.

No tratamento na meningite tuberculosa em pacientes com 10 ou mais anos os esquemas incluem o etambutol; nos doentes com alterações do sensório fica muito difícil o reconhecimento precoce das manifestações da neurite óptica do etambutol, havendo inclusive propostas de esquemas alternativos sem usar o etambutol para esta eventualidade, embora os esquemas oficiais incluam o etambutol no tratamento das meningites em maiores de 10 anos.

Outros antibióticos

Cloranfenicol

Antibiótico com indicações restritas na atualidade por conta das RAD e pela disponibilidade de alternativas com menor risco para tratar da maioria das infecções em que

se usava este antibiótico. A mielotoxicidade do cloranfenicol ocorre em qualquer idade, manifesta-se clinicamente com leucopenia e plaquetopenia, relaciona-se com o tempo de uso, geralmente acima de 10 dias, e com doses elevadas, em geral acima de 50mg/kg/dia. A aplasia medular é o efeito indesejável mais temido, numa proporção de 1:25000 a 1:40000 tratamentos, e não tem relação com a dose, já foi descrita até com colírio. Acredita-se ser uma reação idiossincrática e com base genética. Os demais efeitos adversos são menos comuns e ocorrem igualmente nos idosos. Recomenda-se especial atenção com as interações medicamentosas, principalmente no grupo geriátrico, em geral polimedicado. Alguns medicamentos como o fenobarbital defenil-hidantoína e rifampicina aceleram a metabolização do cloranfenicol, resultando em níveis menores do antibiótico. O cloranfenicol pode reduzir a metabolização de vários fármacos, como a varfarina, tolbutamida, clorpropamida, propiciando aumento da atuação destes remédios e surgimento de efeitos indesejáveis. Deve-se evitar o seu uso com outros medicamentos que causam neutropenia, como a dipirona, fato que dificulta bastante o controle hematológico. Pode ter efeito antagônico quando administrado com aminoglicosídeos ou beta-lactâmicos.

Polimixina B e polimixina E (colistina)

Em geral usado em casos de resistência a outros antibióticos no contexto das infecções relacionadas aos cuidados de

saúde; os efeitos adversos são semelhantes nos dois antibióticos. Essencialmente nefro e neurotóxicos. A nefrotoxicidade se manifesta por hematúria, proteinúria, oligúria, insuficiência renal por necrose tubular aguda. Os principais fatores associados são história de nefropatias, idade avançada, obesidade e associação com outros medicamentos nefrotóxicos. As lesões são reversíveis na fase inicial com a diminuição e/ou suspensão do fármaco. Com as doses atualmente preconizadas, mais baixas, a toxicidade diminuiu em relação ao passado. A neurotoxicidade é referida em 0% a 7% e se apresenta com tonteiras, fraqueza, prostração, vertigem, alterações visuais, confusão, ataxia, diplopia, disfagia e disfonia. Por via inalatória pode causar broncoespasmo.

A anfotericina B, fosfomicina, metronidazol, nitrofurantoína nos idosos não apresentam diferenças significativas na senescência em relação ao seu uso nos pacientes mais jovens, a não ser as recomendações gerais comentadas na farmacocinética, que são válidas para qualquer fármaco. Quanto às interações, que hoje se contam aos milhares, devem ser preocupação constante, e por ser impossível memorizar todas elas é necessário se dispor de fontes para consulta.

Tratamento antirretroviral nas pessoas com 60 ou mais anos

A população idosa com HIV tem crescido nos últimos anos. Dados brasileiros

apontam a redução de casos novos de HIV em todas as faixas etárias, exceto em homens de 20 a 24 anos, e em maiores de 60 anos em ambos os sexos. Em 2006, a taxa de detecção de casos novos nesta última faixa era de 10,8 e 5,6 por 100 mil habitantes para homens e mulheres, respectivamente. Em 2020, houve redução para 9,4 e 4,5 por 100 mil habitantes.⁽⁷⁾ Cada vez mais as pessoas completam 60 ou mais anos em boas condições de saúde e com vida sexual ativa. Mudanças sociais também vêm ocorrendo, aceitando este comportamento com naturalidade, infelizmente muitas vezes sem a conscientização adequada das medidas preventivas que devem ser adotadas.⁽²⁶⁾

O contínuo progresso da terapêutica antirretroviral (TARV) transformou a infecção pelo HIV em uma doença crônica e de tratamento ambulatorial. Nos Estados Unidos, a expectativa de vida dos pacientes em uso de TARV tem uma defasagem de somente 5 anos em relação à população geral,⁽⁴⁹⁾ portanto é de se esperar que o número de pessoas com infecção pelo HIV acima dos 60 anos irá crescer, a menos que se alcance a tão sonhada cura da doença.⁽¹⁵⁾

No Brasil, atualmente a recomendação de início de terapia antirretroviral é para todas as pessoas que vivem com HIV (PVHIV). O esquema inicial deve ser composto de lamivudina e tenofovir, e um inibidor de integrase (INI), dolutegravir. O manual brasileiro de setembro de 2018⁽¹⁰⁾ não recomenda alteração desse esquema

para as pessoas de 60 ou mais anos, porém solicita atenção e acompanhamento dos idosos devido à possível nefrotoxicidade e à desmineralização óssea decorrente do uso do tenofovir. O tratamento de HIV nesse grupo apresenta o mesmo sucesso em controle da carga viral que nos pacientes mais jovens, porém a recuperação do CD4 é habitualmente mais modesta.⁽⁵⁰⁾

Apesar dessa indicação padrão de uso de medicamentos, é importante uma avaliação individualizada do esquema,⁽¹³⁾ em particular na população idosa. Nesse grupo de pacientes encontramos desafios como presença de comorbidades, disfunção renal, polifarmácia, risco de aumento de efeitos adversos, interações medicamentosas, *delirium*, quedas, fraturas e baixa adesão.

Estudos demonstram maior frequência de alterações na TARV básica em idosos em razão da RAD. Os inibidores de protease, em especial, são o grupo de medicamentos mais envolvidos. Essa classe de fármacos é metabolizada pelo citocromo P-450, sistema que pode estar menos ativo nessa faixa etária. O uso de inibidores de integrase, por ser uma classe mais nova de medicamentos, foi menos estudado nos idosos, porém sugere-se que sejam mais bem tolerados em comparação aos inibidores de protease e aos inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos.

A polifarmácia, comum na senectude, aumenta o risco de interações medicamentosas com a TARV; são referidas dezenas delas. Os fármacos com maior potencial de

interações incluem os de uso em doenças cardiovasculares, os de atuação em SNC

(ansiolíticos, antidepressivos e anticonvulsivantes), entre outros (Quadro 1).

Quadro 1

Interações medicamentosas da TARV de maior relevância clínica em idosos

Cardiovasculares									
	ATV/r	DRV/r	EFV	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
Atorvastatina	↑	↑	↓						
Fluvastatina		↑	↑						
Pravastatina		↑							
Rosuvastatina	↑	↑							
Sinvastatina	↑	↑	↓						
Anlodipina	↑	↑	↓						
Diltiazem	↑	↑	↓						
Verapamil	↑	↑	↓					E	
Varfarina	↑ou↓	↑	↑ou↓						

Fármacos que atuam em SNC									
	ATV/r	DRV/r	EFV	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
Diazepam	↑	↑	↓						
Midazolam (oral)	↑	↑	↓						
Carbamazepina	↑D	↑D	↓	D	D	↑			↑
Lamotrigina	↓	↓	↓						
Fenitoína	↓D	↓D	↓D	D	D	D			↓

Antidepressivos									
	ATV/r	DRV/r	EFV	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
Citalopram	↑	↑	↓						
Escitalopram	↑	↑	↓						
Fluoxetina	↑	↑							
Paroxetina	↑ou↓	↓							

Quadro 1 (continuação)

Antidepressivos									
	ATV/r	DRV/r	EFV	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
Sertralina	↓	↑	↓						
Duloxetina	↑ou↓	↑ou↓							
Venlafaxina	↑	↑	↓						
Amitriptilina	↑	↑							
Nortriptilina	↑	↑							
Bupropiona	↓	↓	↓						

Outros									
	ATV/r	DRV/r	EFV	DTG	RAL	ABC	3TC	TDF	AZT
IBP	D				E				
Bloqueadores H2	D				E				
Sildenafil	↑	↑	↓						
Ext, de óleo de Erva São João	D	D	D	D	D				

Siglas: ATV/r – Atazanavir associado a ritonavir; DRV/r – darunavir associado a ritonavir; EFV – Efavirenz; DTG – Dolutegravir; RAL – Raltegravir; ABC – Abacavir; 3TC – Lamivudina; TDF – Tenofovir; AZT – Zidovudina; ■ Esses medicamentos não devem ser coadministrados; ■ Potencial interação; □ Sem interação; ↑ a associação do retroviral aumenta o nível sérico do fármaco; ↓ a associação do retroviral diminui o nível sérico do fármaco; E – a associação do medicamento eleva o nível sérico do antirretroviral; D – a associação do medicamento diminui o nível sérico do antirretroviral

A presença de doenças crônicas em pacientes idosos associadas à infecção pelo HIV traz dificuldades para a escolha da TARV, pois o uso de alguns desses fármacos aumenta o risco de alterações metabólicas e/ou funcionais do organismo, ou de deterioração de uma condição clínica preexistente já inadequada. A prescrição da TARV em idosos deve levar em

consideração essas dificuldades para que seja minimizado o risco de piora da qualidade de vida e das comorbidades.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos de 2017,⁽¹⁰⁾ a idade acima de 50 anos, a hipertensão arterial não controlada e a doença renal prévia aumentam o risco de ocorrência

de nefrotoxicidade com o uso do fumarato de tenofovir, um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo, recomendado como um dos medicamentos a serem utilizados no esquema inicial para tratamento, não devendo ser prescrito, portanto, para pacientes com nefropatia prévia (taxa de filtração glomerular < 60mL/min) ou insuficiência renal.^(34,37) Além disso, esse medicamento deve ser evitado em pacientes com osteopenia em razão da diminuição da massa óssea observada com o seu uso.^(32,44) Outros inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, como a zidovudina, estão associados ao risco de ocorrência de diabetes e resistência à insulina, sendo cada vez menos utilizados atualmente.

Em pacientes que fazem uso de suplementos à base de cálcio, ferro, magnésio ou alumínio, utilizados comumente pela população mais velha, estes devem ser tomados com intervalo de duas horas após ou seis horas antes do dolutegravir, um inibidor da integrase e medicamento de primeira escolha para composição do esquema triplice de tratamento, atualmente.⁽⁴¹⁾

Nas primeiras semanas de uso do efavirenz, um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo, pode ocorrer alteração do padrão de sono (como insônia ou sonolência), vertigem e até ocorrência de quadro depressivo, situações que, no paciente idoso, podem aumentar o risco de queda e complicações decorrentes, como

fraturas, além de piora da qualidade de vida e de autonomia desses indivíduos.

Inibidores de protease, classe atualmente utilizada como segunda linha de tratamento, estão associados à ocorrência de dislipidemia em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular, como obesos e diabéticos, independente da faixa etária. O atazanavir aumenta a possibilidade de colelitíase, condição relativamente já comum no idoso, bem como de nefrolitíase e doença renal intrínseca.

A utilização de antirretrovirais da classe dos inibidores da protease com ritonavir (IP/r) em pacientes que fazem uso de estatinas, muito utilizadas por idosos, pode aumentar o risco de mialgia, miopatia e rabdomiólise. A sinvastatina é formalmente contraindicada a pacientes em uso de IP/r. Outras estatinas, como atorvastatina e rosuvastatina, têm os seus níveis séricos significativamente elevados quando em associação com IP/r. Assim, quando a coadministração é necessária, recomenda-se iniciar a estatina com a menor dose diária e manter cuidadosa monitoração laboratorial, com dosagem periódica de creatinofosfoquinase (CPK). Atualmente, os inibidores da protease disponíveis no Brasil são o lopinavir em solução, o atazanavir e o darunavir, todos combinados com o ritonavir.

Alguns antirretrovirais (ARV) da classe dos inibidores da transcriptase reversa, historicamente, têm feito parte da espinha dorsal dos esquemas triplos, contudo a

toxicidade associada limita a sua utilização em idosos. Recentemente, dada a alta potência e elevada barreira genética de classes, como a dos Inibidores da integrase (INI) e IP/r, esquemas contendo apenas duas classes, como INI + IP/r, ou somente uma classe (INI ou IP/r) associada à lamivudina, a chamada terapia dupla, têm mostrado eficácia e segurança similar ou superior aos esquemas triplos tradicionais, com menor taxa de eventos adversos.

Os esquemas recomendados para pacientes elegíveis à terapêutica dupla são dolutegravir + lamivudina (1ª opção) e darunavir/r + lamivudina (2ª opção).

Para simplificação do esquema antirretroviral sem necessidade de autorização por câmara técnica, há alguns critérios a serem seguidos:⁽¹¹⁾

- Adesão regular à TARV;

- Carga viral (CV) indetectável nos dois últimos exames, sendo a última CV realizada há menos de seis meses;
- Exclusão de coinfeção com hepatite B ou tuberculose;
- Pacientes com estabilidade clínica (sem infecções oportunistas) e com *clearance* de creatinina que não implique redução de dose da lamivudina (ClCr > 49mL/min);
- Idade maior ou igual a 18 anos;
- Não estar gestante;
- Ausência de falha virológica prévia a qualquer esquema antirretroviral.

A terapia dupla tem importante aplicação no tratamento de pacientes idosos, frequentemente polifarmácia, com impacto direto na redução da toxicidade e interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. Abbot IJ & Cairns KL. Daptomycin: An overview. In UPTODATE (2021). Acesso em 08/12/2021.
2. Azar A & Ballas ZK. Immune function in older adults. In UPTODATE (2021). Acesso em 29/11/2021.
3. Baghban A & Juthani-Mehta M. Antimicrobial use at end of life. *Infct Dis Clin N Am* (2017), 31: 639-647.
4. Bandaranayake T & Shaw AC. Host resistance and immune aging. *Clin Geriatr Med* (2017), 32: 415-432.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico HIV/Aids. Brasília, DF, Número especial. 2020. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2020>>. Acesso em 28/12/2021.
6. Benson JM. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in older adults. *Inf Dis Clin N Am* (2017), 31: 609-617.
7. Boletim Epidemiológico AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, PN de DST e AIDS, Ano V, n. 1, 1ª a 27ª a 53ª - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2016 Ano V - nº 1 - 01ª a 26ª - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2017.
8. Bradley SF. Principles of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Geriatr Med* (2016), 32, 443-457.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2018.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, 2017.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. NOTA INFORMATIVA Nº 28/2021-CGAHV/DCCI/SVS/MS. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-282021-cgahvdccisvsm-0>. Acesso em 28/12/21.
12. Bressler R & Bahl J. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc*, (2003), 78: 1564-1577.
13. Cardoso SV. Envelhecimento e HIV/AIDS: devemos individualizar a terapia inicial? *BJID, Educação Médica Continuada*, 2016;2:41-48. Vol. 2 Num.2.
14. Chakhtoura NGEL, Bonomo RA & Jump Robin LP. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. *Inf Dis Clin N Am*, (2017), 31: 593-608.
15. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525-33.
16. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. In: *Crit Reviews Oncol hematol*, (2003), 48, 133-143.
17. Drew, RA, Isoniazid: An overview. In *UPTODATE* (2021). Acesso em 10/12/2021.
18. Drew RA & Peel T; Linezolid and tedzolid (oxazolidinones): An overview. In *UPTODATE* (2021), Acesso em 08/12/2021.
19. Esquenazi DA. Imunossenescência: as alterações do sistema imunológico provocadas pelo envelhecimento (2008), Jun: 38-45.
20. Falcone M, Paul M, Tiseo G, Yahav D, Prendki V, Fiberg LE, Guerri R, Gavazazi G, Mussini C & Tinelli M. Considerations of the optimal management of antibiotic therapy in elderly patients. In *Journal of Global Antimicrobial resistance* (2020) 22: 325-333.
21. Faulkner CM, Cox HI & Williamson JC. Unique aspects of antimicrobial use in older adults. In *Clin Inf Dis* (2005), 40, 927-1004.
22. Franceschi C & Campisi J. Chronic Inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. In *Journal Gerontology* (2014), S1 (S4-S9).
23. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM & Larbi A. The role of immunosenescence in the development of age-related diseases. *Rev Inves Clin*, 68, 84-91, 2016.
24. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009;23(15):1971-1975. doi:10.1097/ QAD.0b013e32832c96e9. 95.
25. Gavazzi G & Krause K-H. Ageing and Infection. *The Lancet*: (2002), Nov 2:659-666.
26. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. *PLoS One*. 2015;10:e0118531.
27. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
28. Heppner HJ, Cornel S, Peter W, Philipp B & Katrin S. Infections in the elderly. *Crit Care Clin* (2013), 29, 757-774.
29. Herring AR & Williamson JC. Principles of antimicrobial use in older adults. *Cli Geriatr Med* (2007), 21, 481-497.
30. Leggett JE, capítulo 25. Aminoglicosídeos, Página 305, In "Mandell, Douglas, and Bennet. Principles and Practice of Infectious Diseases" editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth edition, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).

31. Lepak AJ & Andes DR. Cephalosporins, página 268. In “Mandell, Douglas, and Bennet. Principles and Practice of Infectious Diseases” editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth edition, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).
32. McComsey GA, Kitch D, Daar ES et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir/ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACT. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791–1801. doi:10.1093/infdis/jir188.
33. Morais P, Bortoli S, Salina MA & Borato CK. Avaliação da Taxa de Filtração Glomerular em idosos, *Extensão em Foco* (2020), 21, 165-175.
34. Noreddin AM & Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for Antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging* (2007), 24 (4) 275-292.
35. Onufrak NJ, Forrest A & Gonzalez D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of anti-infective dosing. *Clin Therapeutics*, (2016), 38 (9): 1930-1940.
36. Pea F. Pharmacokinetics and drug metabolism of antibiotics in the elderly” *Expert Opinio in Drug Metabolism & Toxicology*, doi 10.1080/17425255.2018.1528226. (2018).
37. Pickering G. Frail elderly nutritional status and drugs. *Arch Gerontol Geriatr* (2004), 38: 174-180.
38. Rochon PA. Drug prescribing for older adults. In *Uptodate*, (2021). Acesso em 01/10/2021.
39. Sadean MR & Glass PSA. Pharmacocynetics in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, (2003), 17 (2): 191-205.
40. Simonson W & Feinberg JL. Medication-related problems in the elderly. *Drugs Aging*, (2005), 22 (7): 559-569.
41. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(5):490-496. doi:10.1002/jcph.439.
42. Stahlmann Ralf & Lode H. Fluoroquinolones in the Elderly. Safety considerations. *Drugs Aging*, 2003, 20 (4), 289-302.
43. Stalam M & Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Inf Dis Cli N Am* (2004), 18: 533-549.
44. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis.* 2010;51(8):963–972. doi:10.1086/656417. 101.
45. Tavares W. Antibióticos em situações especiais, capítulo 9, página 153, capítulo 7 - Interações Medicamentosas, pag 115. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares, W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
46. Tavares W. Aminoglicosídeos, capítulo 15, página 325; Tetraciclina e gliciliclinas, capítulo 21, página 423; Macrolídeos, azalídeos, cetolídeos e estreptograminas, capítulo 18, página 381. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares, W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
47. Tavares W. Quinolonas. capítulo 23, página 459; Glicopeptídeos e Lipopeptídeos, capítulo 16, página 351; Rifampicina, capítulo 17, página 385. In: *Antibióticos e quimioterápicos para o clínico*, quarta edição, editado por Tavares W, Editora Atheneu, São Paulo, (2020).
48. Then J & Tisherman AS. Pharmacology for the geriatric Surgical patient. *Surg Clin N Am* (2015), 95-139-147.
49. Van Eapps P & Kalaylan RK. Human immunodeficiency virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin N Am*, (2017), 791-810.
50. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30:949.

51. Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Practice & research Clinical Anaesthesiology* (2003), 17 (2): 207-218.
 52. Webwe S, Mawdsley E & Kaye D. Antibacterial agentes in the elderly. *Inf Dis Cli N Am*, (2009), 23: 881-898.
 53. Yoshikawa T, Norman DC. Geriatric Infectious Diseases: Current concepts in diagnosis and management. *JAGS*, (2017), 65: 631-641.
 54. Zinner SH & Mayer KH. Sulphonamides and trimethoprim, Trimethoprin-Sulfametoxazol, pág 416. In Mandell, Douglas, and Bennet. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, editado por Bennett JE, Dolin R & Blaser MJ, ninth ediction, Elsevier, Philadelphia, USA, (2020).
 55. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2018, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde.
-