

# CUIDADO É FUNDAMENTAL

Escola de Enfermagem Alfredo Pinto – UNIRIO

PESQUISA

DOI: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v16.13055

## IMPACTO DA POLIFARMÁCIA E O USO DE MEDICAMENTOS ASSOCIADOS AO RISCO DE QUEDAS DE IDOSOS

*Impact of polypharmacy and the use of medicines associated with the risk of falls in the elderly**Impacto de la polifarmacia y el uso de medicamentos asociados al riesgo de caídas en los adultos mayores***Cristiane Regina Soares<sup>1</sup>** **Meiry Fernanda Pinto Okuno<sup>2</sup>** 

### RESUMO

**Objetivo:** associar a polifarmácia e as classes medicamentosas com o risco de quedas de idosos. **Método:** estudo transversal e quantitativo, realizado em um ambulatório na cidade de São Paulo – SP, com 117 idosos, no período de março a novembro de 2019. A coleta dos dados foi realizada pela transcrição integral dos receituários e pela Escala de Risco de Quedas de Downton. Os testes estatísticos utilizados foram o Mann-Whitney e o Qui-Quadrado, sendo considerado um nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** o risco de quedas apresentou correlação significativa com o número de medicamentos, média de seis ao dia ( $p<0,0001$ ) e as classes medicamentosas, os anti-hipertensivos ( $p<0,0001$ ), os antidiabéticos orais ( $p=0,027$ ), os diuréticos ( $p<0,0001$ ) e os antidepressivos ( $p=0,042$ ). **Conclusão:** portanto, ressalta-se a importância da avaliação dos fatores relacionados ao aumento do risco de quedas, para planejar e implementar estratégias no cuidado da saúde do idoso.

**DESCRITORES:** Acidentes por quedas; Envelhecimento; Polimedicação; Saúde do idoso;

<sup>1,2</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil.

Recebido em: 14/01/2024; Aceito em: 30/01/2024; Publicado em: 23/03/2024

**Autor correspondente:** Cristiane Regina Soares crissoares31@yahoo.com.br

**Como citar este artigo:** Soares CR, Okuno MFP. Impacto da polifarmácia e o uso de medicamentos associados ao risco de quedas de idosos. R Pesq Cuid Fundam [Internet]. 2023 [acesso ano mês dia];16:e13055 Disponível em:

<https://doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v16.13055>



**ABSTRACT**

**Objective:** to associate polypharmacy and medication classes with the risk of falls in the elderly. **Method:** cross-sectional and quantitative study, carried out in an outpatient clinic in the city of São Paulo – SP, with 117 elderly people, from March to November 2019. Data collection was carried out by full transcription of prescriptions and the Falls Risk Scale from Downton. The statistical tests used were the Mann-Whitney and Chi-Square, considering a significance level of 5% and a confidence interval of 95%. **Results:** the risk of falls presented significantly with the number of medications, an average of 5.8 per day ( $p<0.0001$ ) and the medication classes, antihypertensives ( $p<0.0001$ ), oral antidiabetics ( $p=0.027$ ), diuretics ( $p<0.0001$ ) and antidepressants ( $p=0.042$ ). **Conclusion:** therefore, the importance of evaluating factors related to the increased risk of falls is highlighted, to plan and implement strategies in the health care of the elderly.

**DESCRIPTORS:** Accidental falls; Aging; Polypharmacy; Health of the elderly;

**RESUMEN**

**Objetivos:** to associate polypharmacy and medication classes with the risk of falls in the elderly. **Method:** cross-sectional and quantitative study, carried out in an outpatient clinic in the city of São Paulo – SP, with 117 elderly people, from March to November 2019. Data collection was carried out by full transcription of prescriptions and the Falls Risk Scale from Downton. The statistical tests used were the Mann-Whitney and Chi-Square, considering a significance level of 5% and a confidence interval of 95%. **Results:** the risk of falls presented significantly with the number of medications, an average of 5.8 per day ( $p<0.0001$ ) and the medication classes, antihypertensives ( $p<0.0001$ ), oral antidiabetics ( $p=0.027$ ), diuretics ( $p<0.0001$ ) and antidepressants ( $p=0.042$ ). **Conclusion:** therefore, the importance of evaluating factors related to the increased risk of falls is highlighted, to plan and implement strategies in the health care of the elderly.

**DESCRIPTORES:** Accidental falls; Aging; Polypharmacy; Health of the elderly.

**INTRODUÇÃO**

A população idosa, no Brasil, está transitando por um vertiginoso processo de envelhecendo, cerca de 30 milhões de brasileiros têm 60 anos ou mais, correspondendo a 14% da população total em 2020. Em 2030, as projeções apontam que o número de pessoas idosas excederá o de crianças e adolescentes de 0 a 14 anos por volta de 2,28 milhões. Já em 2050, a população geriátrica corresponderá a cerca de 30% da população brasileira e a de crianças e adolescentes serão cerca de 14%.<sup>1-3</sup>

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), associadas a transição epidemiológica da população, se tornará um dos principais desafios do Brasil, devido ao comprometimento que as mesmas normalmente causam à funcionalidade da pessoa idosa, sendo responsáveis por 72% das causas de mortalidade, com prevalência para doenças cardiovasculares, além disso, as condições crônicas possuem como possíveis consequências a ocorrência de incapacidades e o aumento da dependência para a realização das atividades da vida diária.<sup>1-3</sup>

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019, 58,3% dos idosos têm mais de uma doença crônica e 34,4% possuem três ou mais DCNT. As dez condições crônicas mais prevalentes são: a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) (56,4%); os problemas crônicos de coluna (31,1%); o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (20,8%); as artrites ou os reumatismos (18,2%); as doenças cardiovasculares, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), as anginas e a Insuficiência Cardíaca (IC) (13,1%); a depressão (11,8%); o câncer (6,8%); o Acidente Vascular Cerebral (AVC) (5,6%); a asma ou a bronquite asmática (4,7%); e as doenças crônicas relacionadas ao sistema respiratório

(por exemplo: enfisema pulmonar, bronquite crônica ou Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)) (3,0%).<sup>1-3</sup>

A presença de morbidades crônicas associadas ao uso de múltiplos medicamentos podem ser fatores relacionados ao risco de ocorrência de quedas, podendo causar dependências funcionais severas, em consequência, das mudanças fisiológicas do envelhecimento, pois, essa população precisa utilizar medicamentos para o controle das doenças, manutenção da saúde e da qualidade de vida.<sup>4-6</sup>

Os acidentes por quedas são definidos, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como a situação de uma pessoa cair de outro nível inferior, assim como esbarrar e escorregar de um nível ou de uma altura, ou seja, um evento inesperado de um indivíduo permanecer em repouso no solo, piso ou nível inferior.<sup>7-8</sup> Os fatores intrínsecos, associados a ocorrência das quedas, são as alterações fisiológicas, devido ao processo de envelhecimento, fragilidade, sexo, idade, efeitos de medicamentos e morbidades; e os fatores extrínsecos são identificados pela iluminação do ambiente, comportamento sedentário, uso de dispositivos de auxílio de marcha, mobiliário no quarto ou banheiro e estruturas prediais.<sup>7-8</sup>

A polifarmácia é definida como o uso de quatro ou mais medicamentos simultaneamente por um paciente e isso pode ocasionar riscos e danos para a saúde, como a ocorrência associada de eventos adversos, acidentes por quedas, maior tempo de hospitalização ou internações e mortalidade. Entretanto, a polimedicação pode ser clinicamente indicada, para o tratamento e controle de comorbidades, ou seja, a utilização de muitos medicamentos por um mesmo paciente está presente na prática clínica, principalmente entre as pessoas idosas.<sup>9-11</sup>

A avaliação otimizada da plurimedicação e das classes medicamentosas podem minimizar os danos à saúde, como o risco de quedas, controlar as doenças crônicas, aumentar a expectativa de vida e melhorar a qualidade de vida, ou seja, utilizar de maneira adequada a polifarmácia está correlacionado com o aumento da expectativa de vida e o manejo de várias condições de saúde, como a HAS e a DM2. Porém, algumas associações inadequadas podem ocasionar as Reações Adversas a Medicamentos (RAM), por exemplo, potencializar o risco de acidentes por quedas, um efeito prejudicial ou indesejável e não intencional, mesmo sendo utilizados em doses para prevenção, diagnóstico e tratamento.<sup>9-11</sup>

A literatura aponta como forte recomendação a conciliação medicamentosa com indicação da identificação de *Fall Risk-Increasing Drugs* (FRIDs) ou Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI), pois, auxiliam na prevenção de quedas, sendo assim, a decisão compartilhada resulta da implementação de estratégias apoiadas de educação em saúde dos idosos, familiares e profissionais da saúde, considerando as características da saúde da pessoa idosa, incluindo em especial os mais vulneráveis, a polifarmácia, as morbidades, a expectativa de vida, as preferências individuais e outras síndromes geriátricas.<sup>12-14</sup>

Diante do exposto, investigar o risco de quedas, a terapêutica farmacoterápica e a correlação das classes medicamentosas que potencializam o risco de quedas em idosos que frequentam um ambulatório é relevante, pois, contribui para a definição e desenvolvimento de estratégias que possam impactar positivamente na prevenção e manejo clínico da farmacoterapia associados ao risco aumento de quedas. Por isso, o presente estudo possui o objetivo de associar a polifarmácia e as classes medicamentosas com o risco de quedas de idosos.

## MÉTODOS

Pesquisa transversal, descritiva e quantitativa, realizada conforme as recomendações do STROBE Statement,<sup>15</sup> no período de março a novembro de 2019, na cidade de São Paulo – SP em um Ambulatório Médico de Especialidades (AME) do Idoso na região Sudeste.

A média de atendimentos do AME é de 288 idosos ao mês. A amostra foi não probabilística por conveniência, sendo utilizada uma fórmula de  $N = [(z\alpha + z\beta) \div C]^2 + 3$ , sendo R = coeficiente de correlação,  $C = 0.5 \times \ln[(1+r)/(1-r)]$ , N = total da amostra,  $\alpha$  = nível de significância (bilateral) e  $\beta$  = 1-poder do teste. Os valores adotados foram  $Z\alpha = 95\%$ ,  $Z\beta = 80\%$ ,  $R = -0,248$ .

A amostra foi obtida pela correlação da Escala de Risco de Quedas de Downton (ERQD)<sup>16</sup> com as variáveis contínuas e categóricas. Assim, ao substituir os valores na fórmula, seriam necessários a inclusão de 117 idosos. A amostra foi representativa no local de realização da pesquisa, mas não é representativa para a região Sudeste da cidade de São Paulo, também, foi realizada uma amostra-piloto com 20 pacientes e calculada utilizando-se um coeficiente de correlação de Pearson, a mesma foi incluída no estudo.

Os critérios de inclusão foram idosos com idade a partir de 60 anos, assistidos no AME Idoso Sudeste, capazes de compreender e responder aos questionários do estudo, com pontuação no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) maior de 13 pontos para analfabetos e 18 pontos para aqueles com mais de um ano de escolaridade e com regimes terapêuticos a partir de dois medicamentos. Os critérios de exclusão foram idosos que após serem incluídos na pesquisa decidam não participar e os considerados confusos ou com declínio cognitivo.

Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados por meio de entrevista individual realizada entre o participante e o pesquisador, os quais foram registrados em um formulário estruturado, com informações sobre idade, sexo, escolaridade, estado civil, ocupação, morbidades e medicamentos de uso contínuo.

O risco de queda foi avaliado pela ERQD, a mesma foi traduzida e validada para o português, assim como, autorizada licença institucional para utilização do instrumento, a escala é composta por cinco itens, no primeiro item a ocorrência de quedas anteriores: se a resposta obtida for sim, atribui-se um ponto, se a resposta for não, não pontua. No item uso de medicamentos, se nenhum uso, não pontua; se utiliza tranquilizantes/sedativos, diuréticos, anti-hipertensivos, drogas antiparkinsonianas, antidepressivos, atribui-se um ponto por cada classe medicamentosa destas listadas utilizada pelo indivíduo. No item presença de déficits sensoriais (distúrbios visuais e auditivos), se há ausência de déficit, não pontua; visão prejudicada atribui-se um ponto; audição prejudicada atribui-se um ponto.<sup>16</sup>

A escala contempla no item estado mental, avaliado por meio do MEEM, escala validada, traduzida e adaptada transculturalmente para o Brasil, têm-se as seguintes possibilidades: se o indivíduo se apresenta orientado não pontua; se apresenta confuso, segundo o escore do MEEM, menor de 24 pontos, há pontuação de um ponto. No item deambulação, se o indivíduo apresenta marcha normal, não ocorre pontuação; se faz uso de algum equipamento de auxílio para caminhar como, por exemplo, bengala, andador e for de forma segura, não ocorre a pontuação; se marcha insegura, com ou sem auxílio de equipamentos pontua-se. O escore da escala varia entre zero e 11 e a pontuação igual ou superior a três, indica um alto risco de quedas.<sup>17</sup>

A utilização do MEEM se fez necessária para corroborar com um dos itens da ERQD. Nesta pesquisa o idoso foi considerado confuso e pontuou um ponto na ERQD no item estado mental quando o escore foi maior ou igual a 13 pontos para analfabetos, maior ou igual a 18 pontos para aqueles com mais de um ano de escolaridade incompleto ou completo até oito anos incompletos; e maior ou igual a 26 pontos se o idoso apresentou 8 anos completos de escolaridade ou mais.<sup>16-17</sup>

A polifarmácia ou o uso de múltiplos medicamentos foi definida, neste estudo, como o uso de cinco ou mais medicamentos simultaneamente pelos idosos<sup>11</sup> e as classes medicamentosas foram classificadas pelo sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC),<sup>18</sup> proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o qual, as substâncias ativas são divididas por órgãos ou sistemas em que atuam e as suas prioridades terapêuticas, farmacológicas

e químicas. As drogas são classificadas em cinco diferentes níveis, o primeiro nível é composto pelos 14 principais grupos anatômicos ou farmacológicos, denominados nas seguintes categorias: o A: Sistema digestório e metabólito, B: Sistema sanguíneo, C: Sistema Cardiovascular, D: Agentes dermatológicos, G: Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H: Preparações para o sistema hormonal excluindo hormônios sexuais e insulinas, J: Antimicrobianos, L: Antineoplásicos e agentes imunomoduladores, M: Sistema musculoesquelético, N: Sistema nervoso, P: Agentes antiparasitários e repelentes, R: Sistema Respiratório, S: Agentes para órgãos sensoriais e V: Outros. O segundo nível está relacionado ao subgrupo farmacológico ou terapêutico, os terceiro e quarto níveis estão relacionados ao subgrupo químico, farmacológico ou terapêutico e o quinto nível é composto pelas substâncias químicas.

As variáveis sexo, idade, escolaridade, estado civil, ocupação, renda familiar, morbidades, número de medicamentos utilizados diariamente e classes medicamentosas foram analisadas por estatística descritiva, apresentando frequências, médias, desvio padrão e variação (mínimo e máximo). Os dados coletados foram armazenados em uma planilha eletrônica por meio do programa Microsoft Office 2016 Excel® e o programa utilizado para a análise foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), em sua versão 19.

Para comparar as variáveis contínuas com ERQD foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar as variáveis categóricas com ERQD foi utilizado o teste Qui-Quadrado, quando necessário se utilizou o teste Exato de Fisher. Em todas as análises compa-

rativas foi utilizado um nível de significância de 5% ( $p \leq 0,05$ ) e o intervalo de confiança de 95%.

O estudo foi desenvolvido após a análise e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) pelo CAAE: 03691418.3.0000.5505, número do parecer 3.165.580 no ano de 2019, após anuência do ambulatório e seguindo as conformidades da resolução 466/12 para a realização de pesquisas com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde (CNS).<sup>19</sup> Os idosos foram previamente informados sobre a pesquisa e consentiram em participar, voluntariamente, assinando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas foram assegurados.

## RESULTADOS

O total de participantes foi de 117, a média de idade foi de 71,5 anos, 108 (92,3%) eram do sexo feminino, 44 (37,6%) viúvos, a média de estudos entre os idosos foi de seis anos, correspondendo ao ensino fundamental incompleto, 94 (80,3%) eram aposentados ou pensionistas e tinham uma renda familiar de, aproximadamente, dois salários-mínimos. Em relação ao risco de quedas, 93 (79,5%) dos idosos foram considerados com alto risco de quedas. A frequência das principais morbidades identificadas entre os idosos foram a HAS com 88 (75,2%), seguida de 51 (43,6%) as dislipidemias, 43 (36,8%) a DM2, 32 (27,4%) as dores crônicas, 29 (24,8%) as osteoporoses, osteopenias, artroses e artrites e 9 (7,7%) a depressão.

**Tabela 1** - Frequência do número de medicamentos por classes medicamentosas, conforme classificação ATC, dos idosos atendidos em um Ambulatório Médico de Especialidades (n=675). São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Classes medicamentosas	Total	
	n	%
<b>A. Sistema Digestório e Metabólito</b>		
A02. Inibidores da bomba de prótons	35	5,1
A10. Antidiabéticos orais e insulinas	79	11,7
A11. Vitaminas	74	10,9
<b>B. Sistema Sanguíneo</b>		
B01. Antiagregante plaquetários e anticoagulantes	35	5,1

**C. Sistema Cardiovascular**

C02. Anti-hipertensivos	130	19,2
C03. Diuréticos	48	7,1
C10. Agentes modificadores de lipídeos estatinas	69	10,2

**H. Preparações para o sistema Hormonal**

H03. Hormônio sintético da tireoide	32	4,7
-------------------------------------	----	-----

**M. Sistema Músculo Esquelético**

M01. Analgésicos e anti-inflamatórios	86	12,7
---------------------------------------	----	------

**N. Sistema Nervoso**

N05/06 Antidepressivos e benzodiazepínicos	27	4,5
--	----	-----

V. Outros	60	8,8
-----------	----	-----

Total	675	100
-------	-----	-----

Fonte: elaboração própria. Dados da pesquisa.

**Tabela 2** - Correlação entre o risco de quedas, as morbidades e as classes medicamentosas dos idosos atendidos em um Ambulatório Médico de Especialidades (n=117). São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Variáveis Categóricas	ERQD <sup>‡</sup>			p-valor
	Não tem risco de queda	Alto risco de queda	Total Frequência (%)	
<b>HAS**</b>				
Não	17 (58,6)	12 (41,4)	29 (100)	<0,0001*
Sim	7 (8)	81 (92)	88 (100)	

**DM2<sup>II</sup>**

Não	20 (27)	54 (73)	74 (100)	0,0221 <sup>†</sup>
Sim	4 (9,3)	39 (90,7)	43 (100)	

**A. Sistema Digestório e Metabólito****A10. Antidiabético oral e insulinas**

Não	20 (26,7)	55 (73,3)	75 (100)	0,0276 <sup>†</sup>
Sim	4 (9,5)	38 (90,5)	42 (100)	

**C. Sistema Cardiovascular****C02. Anti-hipertensivos**

Não	17 (53,1)	15 (46,9)	32 (100)	<0,0001*
Sim	7 (8,2)	78 (91,8)	85 (100)	

**C03. Diuréticos**

Não	24 (33,3)	48 (66,7)	72 (100)	<0,0001*
Sim	0 (0%)	45 (100)	45 (100)	

**N. Sistema Nervoso****N05/06. Antidepressivos e benzodiazepínicos**

Não	23 (24,2)	72 (75,8)	95 (100)	0,0423 <sup>†</sup>
Sim	1 (4,5)	21 (95,5)	22 (100)	

Fonte: elaboração própria. Dados da pesquisa.

\*Diferença estatisticamente significativa pelo teste de Exato de Fisher ( $p < 0,05$ ); <sup>†</sup>Diferença estatisticamente significativa pelo teste de Qui-Quadrado ( $p < 0,05$ ); <sup>‡</sup>ERQD: Escala de Risco de Quedas de Downton; \*\*HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; <sup>||</sup>DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

**Tabela 3** - Correlação entre o risco de quedas, o número de medicamentos e o número de medicamentos por classes medicamentosas dos idosos atendidos em um Ambulatório Médico de Especialidades (n=117). São Paulo, SP, Brasil, 2019.

Variáveis Contínuas	ERQD <sup>‡</sup>			p-valor
	Não tem risco de queda	Alto risco de queda	Total	
<b>Nº de medicamentos</b>				
Média (DP <sup>††</sup> )	3,63 (1,74)	6,35 (3,29)	5,79 (3,23)	<0,0001 <sup>§</sup>
Mínimo-Máximo	1-7	1-17	1-17	
<b>C. Sistema Cardiovascular</b>				
<b>C03. Diuréticos</b>				
Média (DP <sup>††</sup> )	0 (0)	0,52 (0,58)	0,41 (0,56)	0,0267 <sup>§</sup>
Mínimo-Máximo	0-0	0-2	0-2	
<b>M. Sistema Músculo Esquelético</b>				
<b>M01. Analgésicos e anti-inflamatórios</b>				
Média (DP <sup>††</sup> )	0,71 (0,86)	0,74 (1,2)	0,74 (1,13)	0,0076 <sup>§</sup>
Mínimo-Máximo	0-3	0-6	0-6	

Fonte: elaboração própria. Dados da pesquisa.

§Diferença estatisticamente significativa pelo teste de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ); <sup>‡</sup>ERQD: Escala de Risco de Quedas de Downton; <sup>††</sup>DP: desvio padrão

Em relação as classes medicamentosas utilizadas pelos idosos participantes na pesquisa foram: para o sistema digestório e metabólico, 35 (29,9%) os inibidores da bomba de prótons, 42 (35,9%) os antidiabéticos orais e insulinas e 51 (43,6%) as vitaminas; no sistema sanguíneo, 33 (28,2%) os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes; no sistema cardiovascular, 85 (72,6%) os anti-hipertensivos, 45 (38,5%) os diuréticos e 66 (56,4%) os agentes modificadores de lipídeos, as estatinas; na classe das reparações para o sistema hormonal, 32 (27,4%) o hormônio sintético da tireóide; no sistema músculo esquelético, 53 (45,3%) os analgésicos e anti-inflamatórios; e no Sistema Nervoso Central (SNC), 22 (18,8%) antidepressivos e benzodiazepínicos, seguindo a classificação ATC.

O número de medicamentos variou de dois a 17 por idoso. O número médio de medicamentos utilizados diariamente foi de seis e o total de medicamentos da amostra foi de 675. O número de medicamentos total por categoria foram: para o sistema digestório e metabólico, 35 (5,1%) os inibidores da bomba de prótons, 79 (11,7%)

os antidiabéticos orais e insulinas e 74 (10,9%) as vitaminas; no sistema sanguíneo, 35 (5,1%) entre os antiagregantes plaquetários e anticoagulantes; no sistema cardiovascular, 130 (19,2%) os anti-hipertensivos, 48 (7,1%) os diuréticos e 69 (10,2%) os agentes modificadores de lipídeos as estatinas; na classe das reparações para o sistema hormonal, 32 (4,7%) o hormônio sintético da tireóide; no sistema músculo esquelético, 86 (12,7%) analgésicos e anti-inflamatórios; no Sistema Nervoso Central (SNC), 27 (4,5%) antidepressivos e benzodiazepínicos, seguindo a classificação ATC. (Tabela 1).

A ERQD apresentou correlação significativa com as morbidades, HAS ( $p < 0,0001$ ) e DM2 ( $p = 0,0022$ ), e as classes medicamentosas, os anti-hipertensivos ( $p < 0,0001$ ), antidiabéticos orais e insulinas ( $p = 0,027$ ), diuréticos ( $p < 0,0001$ ) e antidepressivos ( $p = 0,042$ ). Considerando relação significativa entre HAS, DM2 e as classes medicamentosas, dos anti-hipertensivos, dos antidiabéticos orais, dos diuréticos e dos antidepressivos, com o alto risco para queda. (Tabela 2).

A ERQD apresentou correlação significativa com renda familiar ( $p=0,031$ ), o número de medicamentos ( $p<0,0001$ ) e o número médio de medicamentos por classes medicamentosas, os diuréticos ( $p=0,026$ ) e os analgésicos e anti-inflamatórios ( $p=0,007$ ). Demonstrando que o número de medicamentos e o número médio de medicamentos por classe medicamentosa possui relação sugestiva de alto risco de quedas. (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

As principais morbidades identificadas entre os idosos foram a HAS, as dislipidemias, a DM2, as dores crônicas, as osteoporoses, osteopenias, artroses e artrites e a depressão. O número de medicamentos utilizados, para o tratamento dessas condições crônicas, variou de um a 17, o número médio de medicamentos utilizados diariamente foi de seis, considerando a presença de polifarmácia entre a população estudada. As principais classes medicamentosas identificadas foram entre os anti-hipertensivos, as estatinas, os analgésicos e os antidiabéticos orais e insulinas.

O risco de quedas apresentou correlação significativa com HAS, DM2 e as classes medicamentosas, dos anti-hipertensivos, antidiabéticos orais e insulinas, diuréticos e antidepressivos, ou seja, os idosos com tratamento farmacológico para as doenças crônicas possuem o risco aumento de caírem. Nessa amostra, o risco de quedas, também, está associado a renda familiar, a polifarmácia e o número médio de uso dos diuréticos e analgésicos e anti-inflamatórios, ou seja, idosos com polimedicação e um número maior de uso desses medicamentos, possuem maiores chances de risco de quedas.

No tocante a isso, estudo de coorte retrospectivo, realizado na Pensilvânia nos Estados Unidos (EUA) com 343 idosos, identificou a média de 3,8 morbidades por participante, sendo a principal a HAS, o número médio de medicamentos prescritos foi de 3,99 entre idosos que não caíram no período e 4,33 entre os caídores. As principais classes medicamentosas encontradas foram do Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), os betabloqueadores, os diuréticos, os Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC) e os antidepressivos. A pesquisa demonstrou correlação significativa do risco de quedas com a polifarmácia e a classe medicamentosa associada a um risco aumentado de quedas foi a classe dos antidepressivos ( $p<0,05$ ).<sup>20</sup>

Corroborando com os dados encontrados na presente pesquisa, estudo transversal, realizado na atenção primária no leste da Malásia com 269 participantes, identificou uma prevalência de quedas de 32,2% entre idosos com HAS, a maioria das quedas (48,9%) ocorreram dentro do domicílio, 73,3% dos idosos caídores utilizavam de quatro a cinco medicamentos ao dia, a polifarmácia ( $p=0,004$ ) e o uso de diuréticos ( $p=0,003$ ) foram associados significativamente a um maior risco de quedas. O equilíbrio e a marcha ( $p=0,037$ ) e o número de anti-hipertensivos ( $p=0,000$ ) estiveram correlacionados com uma baixa incidência de risco de para quedas.<sup>21</sup> Demonstrando que o uso adequado da terapia farmacológica e o provável incentivo a intervenções para marcha e equilíbrio podem diminuir o risco de quedas.

Estudo retrospectivo e transversal, realizado em uma comunidade no Texas nos EUA, com 99 participantes que tiveram pelo

menos uma queda no último mês, identificou nessa amostra a utilização de mais de quatro medicamentos ao dia e entre as classes medicamentosas foram as atuantes no SRAA (55%), as estatinas (55,6%) e os anti-inflamatórios não esteroidais (13,1%). A pesquisa salientou que a orientação sobre sintomas de posição ortostática e os eventos adversos dos medicamentos utilizados podem diminuir a ocorrência de quedas.<sup>22</sup>

Semelhantemente aos achados sobre o risco de quedas associado a polifarmácia, estudo transversal realizado na província de Guangdong na China, identificou 5.374 idosos, com idade média de 69,3 anos, destes 640 caíram pelo menos uma vez no último ano, 456 sofreram lesões, e as mais comuns foram as contusões e arranhões (40%) e as fraturas (15,5%). A análise mostrou que mulheres, idade avançada, baixa capacidade de equilíbrio e polimedicação estiveram associados ao risco de quedas. Os efeitos únicos ou combinados dos medicamentos em múltiplos sistemas complexos podem afetar o equilíbrio e a marcha e, conseqüentemente, ocasionar a queda.<sup>23</sup>

No que se refere a conseqüências do uso de plurimedicação e a população geriátrica, um estudo transversal realizado em cinco unidades de atenção primária à saúde, na cidade de Fortaleza no estado do Ceará, com 384 idosos, demonstrou uma associação com a vulnerabilidade, a presença de comorbidades ( $p=0,007$ ), a HAS ( $p=0,001$ ) e o DM2 ( $P=0,001$ ), e fazer o uso de cinco ou mais medicamentos ao dia ( $p=0,001$ ), ou seja, a probabilidade do idoso ser vulnerável aumenta mais de duas vezes se o mesmo apresentar HAS e há um aumento de 30% na chance de vulnerabilidade para cada medicamento adicional.<sup>24</sup>

A fragilidade, avaliada entre 133 idosos considerados vulneráveis, identificou que a condição mais prevalente, para que o idoso seja considerado frágil, foram o uso regular de cinco ou mais medicamentos e ter cinco ou mais doenças crônicas. Houve correlação entre os idosos frágeis e múltiplas comorbidades ( $p<0,001$ ). A presença de morbidades ( $p=0,020$ ) e da polimedicação ( $p=0,001$ ) foi significativa para o desenvolvimento da vulnerabilidade clínico-funcional.<sup>27</sup> Confirmando resultados relacionados a presença de fragilização na saúde das pessoas idosas associadas a polifarmácia e as doenças crônicas.<sup>25</sup>

Revisão da literatura sobre DM2 e o uso da terapia medicamentosa na população geriátrica, observou maior frequência de eventos hipoglicêmicos e ruim controle glicêmico pelo uso excessivo de medicamentos antidiabéticos para idosos vulneráveis e com a fragilidade aumentada, dessa forma, provavelmente ocasionando um desequilíbrio entre os benefícios dos medicamentos e os sinais e sintomas do DM2.<sup>26</sup> Outros desfechos relacionados a pacientes com DM2 e polifármacos são os relacionados aos riscos de síncope, quedas acidentais e os efeitos da neuropatia autonomia do DM2, que podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros medicamentos como os anti-hipertensivos e os betabloqueadores e benzodiazepínicos, conseqüentemente a isso, aumentando o risco de quedas. Além disso, os pacientes com o uso de múltiplos medicamentos são mais propensos a apresentar eventos hipoglicêmicos sendo um fator adicional de predisposição as quedas e síncope.<sup>26</sup>

Diante disso e dentre outros eventos adversos relacionados ao uso de múltiplos medicamentos, há a necessidade de revisar frequentemente as medicações, as metas glicêmicas e normotensas e as

possíveis conciliações medicamentosas individualmente com base em uma avaliação global, dessa maneira, considerando o contexto social e a capacidade de autogerenciar a terapia antidiabética e medicamentosa, pois, a mesma requer ajustes das doses de insulina com base no monitoramento da glicemia e observação da ocorrência de eventos hipoglicêmicos ou hipotensivos, pois os mesmos, podem ocasionar acidentes por quedas, e esses ajustes podem ser especialmente desafiadores para pacientes com múltiplas condições crônicas.<sup>26</sup>

Acerca disso, reconhecer os eventos adversos e o impacto dos medicamentos no uso da farmacoterapia para idosos vulneráveis, considerando, também, a avaliação da adesão ao uso adequado dos medicamentos e as barreiras para o uso dos mesmos são fatores preponderantes para os profissionais da saúde, serviços de saúde nos níveis primário, secundário e terciário e, também, na comunidade, principalmente quando associados ao risco de quedas, pois, o tratamento medicamentoso se faz necessário para as pessoas idosas com múltiplas condições crônicas, ou seja, existe a necessidade de implementar intervenções multidisciplinares para reduzir os desafios relacionados ao uso da medicação associado ao alto risco de cair.<sup>26</sup>

As tecnologias da informação e comunicação podem possibilitar e assessorar a equipe multiprofissional na revisão dos medicamentos, na identificação de alertas eletrônicos para a administração e checagem dos fármacos, com o intuito de realizar uma prescrição adequada com o suporte de informações das interações medicamentosas, medicamentos propriamente inapropriados para os idosos e eventos adversos, com base em critérios específicos para a população geriátrica e a transição da terapêutica medicamentosa de uma maneira coordenada e organizada do hospital para o domicílio.<sup>11</sup>

A *American Geriatrics Society (AGS) Beers Criteria*<sup>®</sup> e *Screening Tool of Older Persons Prescriptions (STOPPFall)* são ferramentas de triagem de prescrições para idosos adultos com alto risco de quedas. Em particular, a *AGS Beers Criteria*<sup>®</sup> possui o objetivo de identificar os medicamentos para os quais o dano potencial supera o benefício esperado e devem ser evitados para pessoas idosas. Esses critérios fornecem uma lista para situações específicas, como ao tratar DCNT, síndromes, IMs potencialmente inapropriadas e dosagens a serem ajustadas com base na função renal.<sup>11,27-28</sup>

As ações em saúde, para o alcance das práticas das intervenções focadas em um uso adequado dos medicamentos, estão conferências multidisciplinares, realização e a aplicação de protocolos terapêuticos, rondas de enfermarias, workshops, informações baseadas em evidências, treinamentos para a equipe de saúde, gerenciamento da terapia medicamentosa por telefone, ferramentas especializadas de agendamentos de medicamentos, por exemplo, sistemas de dosagem monitorados e o uso de folhetos informativos durante as revisões das medicações, e o uso das tecnologias da informação e comunicação. Na comunidade, a literatura, caracteriza o uso dos serviços de assistência farmacêutica, incluindo revisões de medicamentos, entrevistas com pacientes e aconselhamento.<sup>11,29-31</sup>

A reconciliação medicamentosa possibilita melhorar a comunicação entre todos os envolvidos no processo do uso dos medicamentos, como a dispensação, a administração, o monitoramento em todos os ambientes e as etapas do atendimento, incluindo o paciente. Além disso, essa intervenção pode amparar a redução de erros de

transcrição, melhorar o monitoramento das prescrições, refinar o uso dos sistemas de tecnologia da informação e reorganizar a prestação dos cuidados na saúde.<sup>31-32</sup>

## CONCLUSÃO

Em síntese, contribuir para o aumento da segurança do paciente com a colaboração e a comunicação entre a equipe multiprofissional, com o objetivo de identificação da polimedicação e das principais classes medicamentosas que podem aumentar o risco de quedas, possibilita a troca dos medicamentos que em associação trariam prejuízo a população geriátrica, o presente estudo, reforça que a utilização de tecnologias da informação e comunicação, para a detecção de tais medicamentos, podem ser eficientes no reconhecimento dos mesmos e dos riscos aos quais os idosos podem ser ou estar expostos, ou seja, intervenções para diminuir a polifarmácia, pelo uso de estratégias que racionalizem os medicamentos, como a reconciliação medicamentosa, atuará na diminuição dos eventos adversos, como as quedas e suas consequências, em especial nos grupos mais vulneráveis e fragilizados.

O estudo, portanto, contribui para discussão e reflexão das ações do enfermeiro com destaque como educador, realizando orientações para a família, cuidador e o idoso com o objetivo de planejamento e implementação da avaliação do risco de quedas e da terapêutica medicamentosa. Também, o enfermeiro possui a responsabilidade de reconciliação medicamentosa, contribuindo para a segurança do paciente, com a identificação dos medicamentos prescritos e proporcionando a troca dos medicamentos que em associação trariam prejuízos a saúde do idoso, com o suporte da equipe multiprofissional.

As principais limitações foram o fato de ter sido realizado em centro único, com assistência somente prestada a pacientes do sistema público de saúde, o que pode não representar outras realidades. Assim, os resultados não podem ser generalizados. Também foi um estudo transversal, sendo necessária a realização de pesquisas longitudinais e com amostras maiores, para acompanhar as dificuldades encontradas pelos idosos quanto a prevenção do risco de quedas e o uso das medicações e sugerir futuras intervenções para a prática clínica.

## AGREDECIMENTOS

À Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo (EPE-Unifesp) e ao Ambulatório Médico de Especialidades (AME) do Idoso - região Sudeste da cidade de São Paulo-SP por disporem o desenvolvimento da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). A epidemiologia do envelhecimento: novos paradigmas / Dália Romero, Leo Maia [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2022. [acesso em 23 de agosto 2023]. Disponível em: [https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/06/Romero\\_D\\_-Maia-L\\_A-](https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2022/06/Romero_D_-Maia-L_A-)

- epidemiologia-do-envelhecimento\_novos-paradigmas\_TD\_90-versao\_final.pdf
- Ministério da Saúde (BR). Boletim temático da biblioteca do Ministério da Saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [acesso em 23 de agosto 2023]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/boletim\\_tematico/saude\\_idoso\\_outubro\\_2022-1.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/boletim_tematico/saude_idoso_outubro_2022-1.pdf)
  - Ministério da Saúde (BR). Guia de atenção à reabilitação da pessoa idosa [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. [acesso em 23 de agosto 2023]. 144 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_atencao\\_reabilitacao\\_pessoa\\_idosa.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atencao_reabilitacao_pessoa_idosa.pdf)
  - Montero-Odasso M, Van der Velde N, Martin FC, Petrovic M, Tan MP, Ryg J, et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];51(9):afac205. Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac205>.
  - Xu Q, Ou X, Li J. The risk of falls among the aging population: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];17(10):902599. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.902599>.
  - Meekes WMA, Leemrijse CJ, Korevaar JC, Stanmore EK, van de Goor LIAM. Implementing falls prevention in primary care: barriers and facilitators. *Clin. Interv. Aging*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05]; 2(17). Available from: <https://doi.org/10.2147/CIA.S354911>.
  - Bolding DJ, Corman E. Falls in the geriatric patient. *Clin. Geriatr. Med*. [Internet]. 2019 [cited 2023 sep 05]; 35(1). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.08.010>.
  - Ribeiro IA, Lima LR, Volpe CRG, Funghetto SS, Rehem TCMSB, Stival MM. Frailty syndrome in the elderly in elderly with chronic diseases in Primary Care. *Rev. Esc. Enferm. USP*. [Internet]. 2019 [cited 2023 sep 05];53:e03449. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2018002603449>.
  - Almutairi AS, Alhazmi TM, Alotaibi YH, Alfraidi AA, Alsaad AM, Matrood RA, et al. Medication adherence among multimorbid patients with polypharmacy and its relation to social support at national guard primary health care centers, Riyadh. *Cureus*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];14(10):e30679. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.30679>.
  - Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin. Epidemiol*. [Internet]. 2018 [cited 2023 sep 05];10. Available from: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S153458>.
  - Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database of Syst. Rev. (on-line)*. [Internet]. 2018 [cited 2023 sep 05];9:CD008165. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>.
  - Xue L, Boudreau RM, Donohue JM, Zgibor JC, Marcum ZA, Costacou T, et al. Persistent polypharmacy and fall injury risk: the Health, Aging and Body Composition Study. *BMC Geriatr*. [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];21:710. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02695-9>.
  - Haerig TR, Krause D, Klaassen-Mielke R, Rudolf H, Trampisch HJ, Thuermann P. Potentially inappropriate medication including drug-drug interaction and the risk of frequent falling, hospital admission, and death in older adults – results of a large cohort study (getABI). *Front Pharmacol*. [Internet]. 2023 [cited 2023 sep 05]; 14:1062290. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1062290>.
  - Drug Interactions Checker [homepage na internet]. Drug Information Online. [cited 2020 jul 10]. Available from: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html).
  - Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol*. [Internet]. 2008 [cited 2023 sep 05];61(4). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>.
  - Schiaveto FV. Avaliação do risco de quedas em idosos na comunidade [Mestrado em Enfermagem Fundamental]. Ribeirão Preto (Brasil): Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2008. [acesso em 05 de set 2023]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-19122008-153736/publico/FabioVeigaSchiaveto.pdf>.
  - Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Ivan H, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq. neuropsiquiatr*. [Internet]. 2003 [cited 2023 sep 05];61(3B). Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v61n3B/17294.pdf>.
  - World Health Organization (WHO) [homepage na internet]. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023 [acesso 2023 set 05]. Oslo,

- Norway, 2022. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index\\_and\\_guidelines/guidelines/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/).
19. Ministério da Saúde (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União: República Federativa do Brasil. 2012 [cited 2023 set 05]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html).
  20. Ie K, Chou E, Boyce RD, Albert SM. Fall risk-increasing drugs, polypharmacy, and falls among low-income community-dwelling older adults. *Innov. Aging*. [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];5(1). Available from: <https://doi.org/10.1093/geroni/igab001>.
  21. Bakar AAA, Kadir AA, Idris NS, Nawi SNM. Older adults with hypertension: prevalence of falls and their associated factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];18:8257. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168257>.
  22. Lawson K, Vinluan CM, Oganessian A, Gonzalez EC, Loya A, Strate JJ. A retrospective analysis of prescription medications as it correlates to falls for older adults. *Pharm Pract (Granada)* [Internet]. 2018 [cited 2023 sep 05];16(4). Available from: <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2018.04.1283>.
  23. Lin X, Meng R, Peng D, Li C, Zheng X, Xu H, et al. Cross-sectional study on prevalence and risk factors for falls among the elderly in communities of Guangdong province, China. *BMJ Open*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];12:e062257. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062257>.
  24. Sousa CR, Coutinho JFV, Freire Neto JB, Barbosa RGB, Marques MB, Diniz JL. Factors associated with vulnerability and fragility in the elderly: a cross-sectional study. *Rev. Bras. Enferm.* [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];75(2):e20200399. Available from: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0399>.
  25. Oliveira PRC, Rodrigues VES, Oliveira AKL, Oliveira FGL, Rocha GA, Machado ALG. Factors associated with frailty in elderly patients followed up in primary health care. *Esc. Anna Nery*. [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];25(4):e20200355. Available from: <https://doi.org/10.1590/2177-9465-EAN-2020-0355>.
  26. Remelli F, Ceresini MG, Trevisan C, Noale M, Volpato S. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin. Exp. Res.* [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];34. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02165-1>.
  27. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* [Internet]. 2023 [cited 2023 sep 05];71(7). Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>.
  28. Seppala LJ, Petrovic M, Ryg J, Bahat G, Topinkova E, Szczerbińska K, et al. STOPPFall (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in older adults with high fall risk): a delphi study by the EuGMS task and finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. *Age Ageing*. [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];28;50(4). Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa249>.
  29. Dautzenberg L, Bretagne L, Koek HL, Tsokani S, Zevgiti S, Rodondi N, et al. Medication review interventions to reduce hospital readmissions in older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* [Internet]. 2021 [cited 2023 sep 05];69. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgs.17041>.
  30. Santos CO, Lazaretto FZ, Lima LH, Azambuja MS, Millão LF. Medication reconciliation: implantation process in a hospital complex with the use of electronic system. *Saúde Debate* [Internet]. 2019 [cited 2023 sep 05];43(121). Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912106>.
  31. Aremu TO, Oluwole OE, Adeyinka KO, Schommer JC. Medication adherence and compliance: recipe for improving patient outcomes. *Pharmacy (Basel)*. [Internet]. 2022 [cited 2023 sep 05];10:106. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmacy10050106>.
  32. Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database of Syst. Rev.* [Internet]. 2018 [cited 2023 sep 05];8:CD010791. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010791.pub2>.