

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE DA MARINHA

THAISE GUEDES CABEDO
ORIENTADOR CMG (MD) RAPHAEL CRUZ

**POLIFARMÁCIA E RISCO DE QUEDAS EM IDOSOS:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

RIO DE JANEIRO

2025

THAISE GUEDES CABEDO

**POLIFARMÁCIA E RISCO DE QUEDAS EM IDOSOS:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Hospital Naval Marcílio Dias como requisito parcial para conclusão do Curso de Aperfeiçoamento para Oficiais do CSM (C-Ap) em Geriatria.

Orientador: CMG (Md) Raphael Cruz

RIO DE JANEIRO

2025

RESUMO

Introdução: O envelhecimento populacional tem impulsionado o aumento da prevalência de doenças crônicas e, conseqüentemente, do uso simultâneo de múltiplos medicamentos entre os idosos, fenômeno conhecido como polifarmácia. Essa prática, embora muitas vezes necessária, pode representar riscos significativos, principalmente quando envolve medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) ou aqueles que aumentam o risco de quedas, os chamados FRIDs (*Fall-Risk Increasing Drugs*). **Objetivo:** Revisar a literatura sobre o tema. **Metodologia:** Estudo de revisão narrativa da literatura com busca de artigos publicados nos últimos dez anos pela base de dados SciELO e PubMed, em português, inglês e espanhol. Foram utilizados os seguintes descritores: “polifarmácia”, “queda” e “idosos”. **Resultados e discussão:** A análise dos dez artigos selecionados evidenciou que o risco de quedas está relacionado não apenas à quantidade de medicamentos utilizados, mas, principalmente, ao perfil farmacológico da prescrição. Além disso, fatores como fragilidade física, comprometimento cognitivo e alterações no equilíbrio potencializam esse risco. **Conclusão:** A prevenção de quedas em idosos exige uma abordagem multidimensional, que envolva a avaliação cuidadosa da farmacoterapia, o uso de critérios clínicos como os de Beers, e intervenções que promovam a funcionalidade e a segurança do paciente idoso.

Palavras-Chaves: Polifarmácia; Quedas; Idosos.

ABSTRACT

Introduction: Population aging has contributed to a higher prevalence of chronic diseases and, consequently, to the simultaneous use of multiple medications among older adults—a phenomenon known as polypharmacy. Although often necessary, this practice can pose significant risks, especially when it involves potentially inappropriate medications (PIMs) or Fall-Risk Increasing Drugs (FRIDs). **Objective:** To review the scientific literature on the topic. **Methodology:** A narrative literature review was conducted using articles published in the last ten years from the SciELO and PubMed databases, in Portuguese, English, and Spanish. The descriptors used were “polypharmacy,” “falls,” and “elderly”. **Results and Discussion:** The analysis of ten selected articles showed that the risk of falls is associated not only with the number of medications used but mainly with the pharmacological profile of the prescriptions. In addition, factors such as physical frailty, cognitive impairment, and balance issues further increase this risk. **Conclusion:** Fall prevention in older adults requires a multidimensional approach that includes careful medication review, the use of clinical tools such as the Beers Criteria, and interventions that promote patient functionality and safety.

Keywords: Polypharmacy; Falls; Older adults.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGS	American Geriatrics Society
FRIDs	Fall-Risk-Increasing Drugs
MPIs	Medicamentos Potencialmente Inapropriados
OMS	Organização Mundial de Saúde
PubMed	National Library of Medicine
SciELO	Scientific Electronic Library Online

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. MATERIAL E MÉTODOS	8
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
4. DISCUSSÃO	10
5. CONCLUSÃO	13
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população é resultado de uma combinação de fatores como a queda nas taxas de fecundidade e mortalidade, além de avanços em saúde e qualidade de vida. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2024, a expectativa de vida média global alcançou 73,3 anos, com estimativas apontando que, até 2030, aproximadamente 1,4 bilhão de pessoas no mundo terão 60 anos ou mais, representando uma em cada seis pessoas (1).

No contexto brasileiro, o processo de envelhecimento populacional é particularmente rápido, com projeções indicando que, até 2070, cerca de 37,8% da população (ou 75,3 milhões de indivíduos) será composta por idosos (2). Com o avanço da idade, aumenta a prevalência de doenças crônicas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e problemas cardiovasculares, o que frequentemente leva ao uso contínuo de diversos medicamentos (3).

O uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos é a definição de polifarmácia mais usada atualmente (4). Essa prática, embora muitas vezes necessária, está associada a riscos significativos, como interações entre medicamentos, reações adversas, comprometimento cognitivo e maior propensão a eventos como quedas e hospitalizações (5,6). Alguns autores também usam os termos “prescrição inadequada” ou Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para explicar a polifarmácia, independentemente do número de medicamentos tomados. Dentre os MPIs, existe um subgrupo denominado Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs) que são medicamentos associados ao aumento do risco de quedas (7).

A relação entre polifarmácia e quedas em idosos é complexa e envolve múltiplos fatores, incluindo o uso de medicamentos como psicotrópicos, anti-hipertensivos e outros que podem comprometer o equilíbrio, a função cognitiva e a coordenação motora (8).

As quedas representam um grave problema de saúde para os idosos, apresentam inúmeras consequências como fraturas e dor, medo de cair novamente, o que interfere diretamente na qualidade de vida psicossocial de um idoso e em sua autonomia (9).

Este trabalho procura revisar a literatura científica atual analisando a associação entre polifarmácia e o risco de quedas em idosos buscando contribuir para a promoção de práticas seguras no manejo farmacológico dessa população, visando à redução de eventos adversos e à melhoria da qualidade de vida.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa da literatura. Foram utilizadas as bases de dados para pesquisa bibliográfica National Library of Medicine National (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Foram selecionados artigos publicados no período de 2015 a 2025, representando os últimos 10 anos de pesquisa científica, em inglês, espanhol e português, utilizando os seguintes descritores para pesquisa: “polifarmácia”, “queda” e “idosos”. Inicialmente, os artigos foram selecionados pelos títulos e posteriormente pelo enquadramento de seus conteúdos ao tema proposto. A coleta de dados foi realizada em setembro de 2025.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos dos últimos dez anos, em idiomas português, espanhol e inglês, que abordassem o tema polifarmácia e risco de quedas em idosos, com disponibilidade do texto completo em suporte eletrônico. Os critérios de exclusão foram artigos anteriores a 2014, escritos em outros idiomas, que abordassem amostra com idade inferior a 60 anos, estudos/artigos relacionados a classes específicas de medicamentos, estudos/artigos que não demonstraram claramente uma ligação entre polifarmácia e quedas em idosos, artigos que discutiram fatores de risco de quedas, mas não incluíram medicamentos ou polifarmácia, e com indisponibilidade do texto completo.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A partir dos descritores e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos, sendo 3 artigos da base de dados da SciELO e 7 artigos da base de dados PubMed. Apenas um único artigo em língua espanhola (10%), três em língua portuguesa (30%) e o restante dos artigos escritos em inglês (70%). Foram observados quatro coortes, quatro estudos transversais, um estudo longitudinal e um ensaio clínico randomizado. O tamanho das amostras variou de 221 a 19.705 (10,11).

Foi elaborado um quadro para visão geral dos artigos selecionados no qual são apresentados os seguintes achados: autor, tipo de artigo, idade dos participantes, definição de polifarmácia e resultado.

Quadro 1 – Visão geral dos artigos

Autor(es)	Tipo de Artigo	Idade dos Participantes	Definição de Polifarmácia	Resultado
Ramos et al. (2023)	Estudo longitudinal	≥60 anos	≥5 medicamentos	Uso de FRIDs associado à ocorrência de quedas
Zia et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado	≥65 anos	≥5 medicamentos	Uso de ≥2 FRIDs foi fator de risco independente para quedas, mais relevante que polifarmácia
AlHarkan et al. (2023)	Estudo transversal	≥60 anos	≥5 medicamentos	Associação significativa entre quedas, polifarmácia e medicamentos potencialmente inapropriados
Alabdullgader & Rabbani (2021)	Estudo transversal	>60 anos	Não especificado	Correlação significativa entre quedas e polifarmácia
Dhalwani et al. (2017)	Estudo de coorte longitudinal	≥60 anos	≥5 medicamentos	Risco de queda aumenta com o número de medicamentos usados por dia
Fernández et al. (2018)	Estudo transversal	≥65 anos	≥6 medicamentos	Polifarmácia é fator de risco para quedas
Prasert et al. (2025)	Estudo de coorte retrospectivo	≥65 anos	Não especificado	FRIDs associados a risco aumentado de quedas em ambiente ambulatorial
Araújo et al. (2019)	Estudo transversal	≥60 anos	≥5 medicamentos	Polifarmácia foi fator preditor de quedas em idosos com comprometimento cognitivo
Abreu et al. (2015)	Estudo de coorte prospectivo	≥60 anos	Não especificado	Polifarmácia foi fator preditor de quedas entre idosos hospitalizados
Reis & Jesus (2017)	Estudo de coorte prospectivo	Idade média 78 anos	Não especificado	Não identificou polifarmácia como fator de risco para quedas

Fonte: elaborado pela autora

4. DISCUSSÃO

O envelhecimento populacional tem se consolidado como um dos maiores desafios para os sistemas de saúde, especialmente devido ao aumento expressivo das multimorbidades, isto é, a presença de duas ou mais doenças crônicas em um indivíduo. A coexistência de múltiplas condições clínicas está fortemente associada a fragilidade, dependência funcional e ao risco de quedas, tornando-se um importante marcador de vulnerabilidade em idosos (12).

A partir da revisão dos estudos mais recentes, fica evidente que não se pode analisar o risco de quedas em idosos de forma isolada. Fatores clínicos, funcionais e, especialmente, farmacológicos, interagem de maneira complexa nessa equação. Polifarmácia, fragilidade física, medicamentos potencialmente inapropriados, dentre eles os específicos que elevam o risco de quedas (FRIDs), configuram um cenário de risco ampliado para essa população (13,14).

A polifarmácia, uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos, é um fenômeno amplamente prevalente entre idosos e está associada a uma série de eventos adversos, entre eles, quedas, internações e declínio funcional (15,16).

Os idosos são mais susceptíveis à ocorrência de eventos adversos devido a mudanças fisiológicas relacionadas ao envelhecimento que podem influenciar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos. Para minimizar a ocorrência dessas reações adversas, deve-se avaliar a relação risco-benefício de cada medicamento, por vezes buscando uma alternativa mais segura, mais bem tolerada ou mais eficaz (17).

Os estudos mais sólidos, como longitudinal e coortes, apontam de forma consistente que a polifarmácia contribui para aumentar a vulnerabilidade a quedas ainda que esse efeito varie conforme o perfil dos medicamentos utilizados (14). Os anti-hipertensivos (73,8%), indutores do sono (61,2%), diuréticos (50,1%) e antidepressivos (34,3%) foram as classes de

medicamentos mais relacionados ao risco de quedas, dentre os ansiolíticos destaca-se o Lorazepam como o mais comumente associado a quedas na população idosa (11,18).

No Brasil, o estudo SABE demonstrou que, após ajustes para covariáveis e uso de FRIDs, a força da associação entre polifarmácia e quedas foi significativamente reduzida, indicando que o risco não está apenas na quantidade, mas na qualidade da prescrição (19). Essa mesma tendência aparece em contextos internacionais. O estudo DO-HEALTH, conduzido com idosos europeus, demonstrou que o uso simultâneo de dois ou mais FRIDs está associado de forma independente a quedas totais, quedas com lesão e quedas recorrentes mesmo entre idosos considerados saudáveis (20). Ou seja, o risco farmacológico está presente mesmo em indivíduos com bom estado funcional, o que reforça a necessidade de monitoramento rigoroso.

A polifarmácia foi observada em mais da metade dos idosos da comunidade, mas essa condição isoladamente não se associou a quedas recorrentes (3). Em instituições de longa permanência, idosos com alta prescrição de psicotrópicos apresentaram taxas de queda significativamente maiores, independentemente do número total de medicamentos utilizados (21). Esse achado reforça a ideia de que o perfil farmacológico e seus efeitos determinam o risco real de queda e não apenas a quantidade de medicamentos.

O uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPIs) aumenta consideravelmente o risco de quedas e lesões em pacientes com comprometimento cognitivo, ressaltando a urgência de implementar políticas de desprescrição sistemática para essa população (22-25).

Com o objetivo de facilitar a adaptação da farmacoterapia para pacientes idosos e auxiliar os profissionais de saúde na prescrição segura de medicamentos, podem ser utilizados os Critérios de Beers. Criados em 1991 e atualizados periodicamente por um grupo de especialistas da American Geriatrics Society (AGS), esses critérios consistem em uma ferramenta baseada em evidências que permite identificar medicamentos potencialmente

inapropriados (MPIs) para idosos, incluindo os FRIDs (medicamentos que aumentam o risco de quedas), possibilitando uma avaliação crítica de seu uso clínico (26).

Identificar e substituir os FRIDs, resultam não apenas em prescrição mais adequada, mas também em redução de custos e menor impacto ambiental (27). Trata-se de uma abordagem que alia segurança clínica à sustentabilidade. As evidências mais promissoras, no entanto, não estão apenas no ajuste medicamentoso, mas nas intervenções físicas que devolvem autonomia e segurança ao idoso. Programas de exercícios supervisionados reduziram significativamente o número de quedas em mulheres idosas sob polifarmácia, especialmente entre aquelas com menor capacidade física inicial (28). Fatores clínicos e funcionais, como o comprometimento cognitivo, a redução da força muscular e alterações no equilíbrio, também são preditores importantes para quedas, sobretudo quando associados ao uso inadequado de medicamentos (29). Tais achados reforçam o valor das estratégias multifatoriais que integram farmacoterapia e reabilitação funcional.

Apesar dos avanços, persistem lacunas importantes. A literatura ainda apresenta definições heterogêneas de polifarmácia e FRIDs, metodologias distintas na aferição de quedas (como autorrelato versus registros clínicos), além de escassez de estudos focados exclusivamente em idosos institucionalizados ou com demência avançada (30,31). Essas limitações comprometem a comparabilidade entre estudos e a generalização dos achados.

Diante desse panorama, mais do que recomendável, torna-se urgente repensar a prática clínica. A revisão periódica das prescrições, a desprescrição de medicamentos quando indicada e a inclusão de medidas simples, como testes de força muscular e avaliação da mobilidade, podem representar uma diferença real na prevenção de quedas. As evidências atuais indicam que o enfrentamento desse problema requer uma abordagem integral, com ajuste farmacológico, funcional e interdisciplinar, capaz de responder à complexidade inerente ao processo de envelhecimento e à fragilidade dos idosos.

5. CONCLUSÃO

O uso simultâneo de múltiplos medicamentos em idosos, especialmente aqueles que aumentam o risco de quedas, é um fator que exige atenção constante dos profissionais de saúde. Embora a polifarmácia possa ser necessária em muitos casos, ela também está associada a consequências clínicas importantes, como quedas, que comprometem significativamente a saúde, a autonomia e a qualidade de vida dessa população.

A presença de medicamentos potencialmente inapropriados, sobretudo os que afetam o sistema nervoso central ou a pressão arterial, tem sido amplamente relacionada a um risco maior de quedas. Diante disso, torna-se fundamental adotar estratégias de avaliação contínua das prescrições, utilizando ferramentas como os Critérios de Beers, além de considerar o estado funcional, cognitivo e social do idoso na tomada de decisões clínicas.

Portanto, mais do que reduzir o número de medicamentos, é essencial refletir sobre quais fármacos são realmente necessários e seguros. A prevenção de quedas em idosos demanda uma abordagem mais ampla, baseada no trabalho conjunto de diferentes áreas da saúde, e voltada para um cuidado individualizado. Investir em medidas como a desprescrição racional e o acompanhamento funcional pode contribuir para um envelhecimento mais saudável e com menor risco de eventos adversos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization. Ageing: Global population [Internet]. Geneva: WHO; 2025 Feb 21 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/population-ageing>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos [Internet]. 2023 [cited 2025 Sep 8]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>
3. Akın S, Şentürk Durmuş N, Soysal T, Fırat Özer F, Gökçekuyu BM, Ertürk Zararsız G. Polypharmacy and falls-risk-increasing drugs in community-dwelling older adults. *Eur J Geriatr Gerontol.* 2024;6(1):65-72. doi:10.4274/ejgg.galenos.2023.2023-9-6
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(5):565-71.
5. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65. doi:10.1517/14740338.2013.827660
6. Matos A, Tufic-Garutti S. Abordagens para a polifarmácia e seus riscos na terceira idade. *Braz J Implant Health Sci.* 2024;6:1172-83. doi:10.36557/2674-8169.2024v6n11p1172-1183
7. Hammond T, Wilson A. Polypharmacy and falls in the elderly: a literature review. *Nurs Midwifery Stud.* 2013;2(2):171-5. doi:10.5812/nms.10709
8. Zieme G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HA, van der Cammen TJ, Stricker BH. Polypharmacy and falls in the elderly: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(1):63-8. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00543.x
9. Paiva MM, Lima MG, Barros MBA. Desigualdades sociais do impacto das quedas de idosos na qualidade de vida relacionada à saúde. *Ciênc Saúde Colet.* 2020;25(5):1887-96.
10. Abreu HC de A, Reiners AAO, Azevedo RC de S, Silva AMC da, Abreu DR de OM, Oliveira AD de. Incidence and predicting factors of falls of older inpatients. *Rev Saúde Pública.* 2015;49:1-8. doi:10.1590/S0034-8910.2015049005549
11. Prasert V, Pooput P, Ponsamran P, Vatcharavongvan P, Vongsariyavanich P. Association between falls and fall-risk-increasing drugs among elderly outpatients: a retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm.* 2025;21(2):104-9. doi:10.1016/j.sapharm.2024.11.001
12. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity: the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil). *Rev Saúde Pública.* 2018;52(Suppl 2):10s. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000637

13. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PHM. Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*. 2016;353:i1419.
14. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96.
15. Dhalwani NN, Fahami R, Sathanapally H, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Association between polypharmacy and falls in older adults: a longitudinal study from England. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016358. doi:10.1136/bmjopen-2017-016358
16. AlHarkan KS, Alsousi S, AlMishqab M, Alawami M, Almearaj J, Alhashim H, et al. Associations between polypharmacy and potentially inappropriate medications with fall risk among older adults in Saudi Arabia. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):222. doi:10.1186/S12877-023-03852-Y
17. Moreira FSM, et al. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados em idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Ciênc Saúde Colet*. 2020;25(6):2073-82. doi:10.1590/1413-81232020256.26752018
18. Reis KMC, Jesus CAC. Relationship of polypharmacy and polypharmacy with falls among institutionalized elderly. *Texto Contexto Enferm*. 2017;26(2):e03040015. doi:10.1590/0104-07072017003040015
19. Ramos KA, Colosimo EA, Duarte YAO, Bof de Andrade F. Effect of polypharmacy and fall-risk-increasing drugs (FRIDs) on falls among Brazilian older adults: The SABE cohort study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;115:105127. doi:10.1016/j.archger.2023.105127
20. Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Freystätter G, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. Association of fall risk–increasing drugs with falls in generally healthy older adults: a 3-year prospective observational study of the DO-HEALTH trial. *BMC Geriatr*. 2024;24:557.
21. Cross AJ, et al. Use of fall-risk increasing drugs in residential aged care is associated with increased falls. *BMC Geriatr*. 2023;23:375.
22. Moon A, Jang S, Kim JH, et al. Risk of falls or fall-related injuries associated with potentially inappropriate medication use among older adults with dementia. *BMC Geriatr*. 2024;24:699.
23. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP. The consumption of two or more fall-risk increasing drugs, rather than polypharmacy, is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(3):463-70. doi:10.1111/ggi.12741
24. Alabdullgader A, Rabbani U. Prevalence and risk factors of falls among elderly in Unaizah City, Saudi Arabia. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021;21(1):e86-e93. doi:10.18295/squmj.2021.21.01.012
25. Fernández M, Valbuena C, Natal C. Riesgo de caídas asociado al consumo de medicamentos en la población anciana. *J Healthc Qual Res*. 2018;33(2):105-8. doi:10.1016/j.cali.2017.12.007

26. 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.* 2023;71(4):923-39. doi:10.1111/jgs.18372
27. Fawns-Ritchie C, et al. A quantitative study on the impact of a community falls pharmacist role on medicines optimisation in older people at risk of falls. *BMC Geriatr.* 2024;24:604.
28. Tamminen AE, Rikkinen T, et al. Exercise reduces the risk of falls in women with polypharmacy: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2025;15:88205.
29. Araújo RS, Nascimento ÉR, Barros RS, Ritter SRF, Abreu AMS, Garcia PA. Can clinical and physical-functional factors predict falls in cognitively impaired older adults?. *Rev Bras Geriatr Gerontol.* 2019;22(6):e190211. doi:10.1590/1981-22562019022.190211
30. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, et al. Predicting risk and outcomes for frail older adults: A systematic review of frailty screening tools. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(4):790-825.
31. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* 2022;14:311-22.