

Identificação de fatores de risco para quedas em indivíduos com esclerose múltipla: uma revisão sistemática de estudos prospectivos

Identification of risk factors for falls in people with multiple sclerosis: a systematic review of prospective studies

Identificación de los factores de riesgo de caídas en individuos con esclerosis múltiple: una revisión sistemática de estudios prospectivos

Leonardo Gomes de Oliveira da Silva¹, Ivo Vieira de Sousa Neto², Estevão Campos Barboza³,
Thamires Kely Mendonça de Melo⁴, Vittor Michel de Sousa Godoi⁵, João Luiz Quagliotti Durigan⁶,
Rita de Cássia Marqueti⁷

RESUMO | O objetivo deste estudo foi identificar, a partir de uma revisão sistemática, variáveis clínicas, instrumentais e demográficas associadas com maior risco de queda em indivíduos com esclerose múltipla (EM), com base em dados prospectivos. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados Medline, Web of Science, Bireme e CINAHL, utilizando os descritores “esclerose múltipla”, “quedas”, “quedas acidentais”, “risco de quedas”, “controle postural” e “equilíbrio”, seguido de buscas manuais. Foram considerados elegíveis estudos de coorte prospectivos, com período mínimo de acompanhamento das quedas de três meses, que avaliassem a associação de determinada variável demográfica, clínica ou instrumental em relação a maior risco de queda em indivíduos com EM. A escala de Newcastle-Ottawa modificada foi utilizada para avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Foram identificados 357 estudos, 12 dos quais foram incluídos na revisão sistemática, com total de 1.270 pacientes incluídos. Destes, 740 (58,26%) pacientes apresentaram um ou mais episódios de queda, 396 (31,18%) apresentaram episódios de queda recorrentes (≥2 quedas no período estipulado), e 530 (41,74%) não apresentaram nenhum episódio. Com exceção da espasticidade e do impacto da dupla tarefa na velocidade da marcha, todas as variáveis investigadas apresentaram resultados conflitantes quanto às suas

associações a maior risco de quedas. São necessários mais estudos que apresentem homogeneidade dos fenótipos clínicos de indivíduos com EM, além da utilização de instrumentos de avaliação validados, a fim de estabelecer uma associação robusta de outras variáveis clínicas, instrumentais e demográficas com maior risco de queda.

Descritores | Esclerose Múltipla; Quedas Acidentais; Risco de Quedas; Revisão Sistemática.

ABSTRACT | The objective of this study was to identify demographic, clinical, and instrumental variables associated with falls in people with multiple sclerosis (MS), via systematic review, based on prospective data. The search was conducted in these databases: Medline, Web of Science, Bireme e CINAHL via a search strategy that combined the descriptors “multiple sclerosis”, “falls”, “accidental falls”, “fall risk”, “postural control” and “balance”, followed by manual search. Eligibility criteria were prospective cohort studies with a minimum 3-month follow-up of falls that assessed the association of a demographic, clinical or instrumental variable in relation to a higher fall risk in people with MS. The modified Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale was used for study quality assessment. A total of 357 studies were identified, of which 12 were included in the systematic review and 1,270 patients were included. In this

¹Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: leorivals212@gmail.com. Orcid: 0000-0002-2062-2347

²Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: ivoneto04@hotmail.com. . Orcid: 0000-0002-1479-5866

³Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: estevaocarboza@gmail.com. Orcid: 0000-0002-8224-1742

⁴Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: thamireskeely@gmail.com. Orcid: 0000-0002-8043-6191

⁵Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: vittor.will@gmail.com. Orcid: 0000-0001-8019-0403

⁶Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: joaodurigan@gmail.com. Orcid: 0000-0002-7511-5289

⁷Universidade de Brasília (UnB) – Brasília (DF), Brasil. E-mail: marqueti@gmail.com. Orcid: 0000-0001-9126-3882

study, 740 (58.26%) patients were classified as fallers, 396 (31.18%) patients had recurrent falls ($2 \geq$ falls within the stipulated period) and 530 patients (41.74%) were classified as non-fallers. Except for spasticity and dual task cost in gait speed, all investigated variables showed conflicting results regarding their association with a higher fall risk. More studies with clinical homogeneity phenotypes of MS individuals and using validated assessment instruments are necessary to establish a robust association of other clinical, instrumental, and demographic variables with a higher fall risk.

Keywords | Multiple Sclerosis; Accidental Falls; Fall Risk; Systematic Review.

RESUMEN | El objetivo de este estudio fue identificar, a partir de una revisión sistemática, variables clínicas, instrumentales y demográficas asociadas con un mayor riesgo de caída en individuos con esclerosis múltiple (EM), con base en datos prospectivos. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Medline, Web of Science, Bireme y CINAHL, utilizando los descriptores “esclerosis múltiple”, “caídas”, “caídas accidentales”, “riesgo de caídas”, “control postural” y “equilibrio”, seguido de búsquedas manuales. Se consideraron

elegibles los estudios de cohorte prospectivos con un período de seguimiento mínimo de caídas de tres meses, que evaluaron la asociación de una variable demográfica, clínica o instrumental en relación con el mayor riesgo de caídas en individuos con EM. La escala modificada de Newcastle-Ottawa se utilizó para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. Se identificaron 357 estudios, 12 de los cuales se incluyeron en la revisión sistemática, con un total de 1.270 pacientes incluidos. De estos, 740 (58,26%) pacientes tuvieron uno o más episodios de caída, 396 (31,18%) presentaron episodios de caída recurrentes ($2 \geq$ caídas en el período estipulado), y 530 (41,74%) no presentaron ningún episodio. Con excepción de la espasticidad y del impacto de la doble tarea en la velocidad de la marcha, todas las variables investigadas presentaron resultados conflictivos en cuanto a sus asociaciones a mayor riesgo de caídas. Se requieren más estudios que presenten homogeneidad de los fenotipos clínicos de pacientes con EM, además del uso de instrumentos de evaluación validados, para establecer una asociación robusta de otras variables clínicas, instrumentales y demográficas con mayor riesgo de caída.

Palabras clave | Esclerosis Múltiple; Caídas Accidentales; Riesgo de Caídas; Revisión Sistemática.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica, desmielinizante e neurodegenerativa que acomete o sistema nervoso central, constituindo uma das principais fontes de incapacidade em adultos ocidentais^{1,2}. Os índices de EM vêm crescendo de forma alarmante na maioria dos países, chegando a mais de 2,5 milhões indivíduos em todo o mundo³. Esta doença requer atenção especial do sistema de saúde brasileiro, pois estima-se a prevalência de aproximadamente 8,69 casos de EM a cada 100.000 habitantes⁴, o que pode representar uma enorme carga para os recursos de saúde e socioeconômicos ao longo prazo.

A etiologia da doença ainda não está completamente elucidada, entretanto, acredita-se que seja uma doença de caráter autoimune resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos^{5,6}. A grande distribuição de lesões é reconhecida como uma das principais consequências da doença e resulta em uma variedade de sinais e sintomas, como fraqueza muscular, parestesias, dor, fadiga, hipersensibilidade ao calor e alterações visuais, sensitivas, motoras, gastrointestinais, esfinterianas e cognitivas^{5,7}.

As consequências destes agravos associados à EM representam grande preocupação e podem potencializar

a incidência de quedas⁸. Estudos prévios demonstraram que mais de 50% dos indivíduos com EM apresentam um episódio de queda durante um período de três a seis meses de acompanhamento, ocasionando fraturas, limitações na realização das atividades de vida diária (AVD), restrições na participação e redução na percepção da qualidade de vida⁹⁻¹¹. Além disso, entre 62% e 78% dos episódios de queda acontecem em casa no período diurno, em sua maioria durante a realização de AVD básicas como transferências, marcha entre cômodos e higiene pessoal^{12,13}.

Revisões sistemáticas com meta-análise identificaram que utilização de dispositivo auxiliar na marcha, disfunções cognitivas e no equilíbrio, maior nível de incapacidade, além de um subtipo progressivo (primário ou secundário) da doença se encontram associados com maior risco de quedas nesta população. Entretanto, esses estudos incluíram, em sua maioria, investigações que avaliaram as quedas de forma retrospectiva, o que pode ocasionar uma subestimação da frequência de quedas e minimização da validade dos achados^{14,15}. Adicionalmente, Gunn et al. (2015)¹⁶ identificou que, embora programas de treinamento de AVD, marcha e equilíbrio promovam benefícios na funcionalidade

de indivíduos com EM, a magnitude deste efeito não impacta significativamente nas medidas de desfecho relacionadas com quedas.

Até o presente momento, nenhuma revisão sistemática elucidou os fatores associados com a ocorrência de quedas acidentais em indivíduos com EM selecionando apenas dados coletados prospectivamente por meio de diários de queda durante o período mínimo de três meses, conforme preconizado pelas diretrizes europeias para o estudo de quedas¹⁷. Uma vez que o desenvolvimento desta revisão sistemática contribui substantivamente para tomada de decisão em saúde, a identificação de fatores associados com maior risco de quedas pode ser valiosa para o desenvolvimento, avaliação e implementação de programas de intervenção eficientes voltados à prevenção de quedas.

Portanto, este estudo teve como objetivo identificar, a partir de uma revisão sistemática, variáveis clínicas, instrumentais e demográficas associadas a maior risco de queda em indivíduos com EM com base em dados prospectivos.

METODOLOGIA

Este artigo consiste em uma revisão sistemática de estudos de coorte prospectivos. A revisão foi realizada de acordo com as recomendações Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), buscando padronização da condução do estudo e do relato de revisões sistemáticas.

Estratégia de busca

A fim de ampliar ou restringir a busca, utilizamos os operadores booleanos (*AND*, *OR*). A pesquisa foi conduzida nas bases de dados eletrônicas Medline, Web of Science, Bireme e CINAHL utilizando os descritores “esclerose múltipla”, “quedas”, “quedas acidentais”, “risco de quedas”, “controle postural”, “equilíbrio” e seus respectivos termos correlatos em inglês. Referências dos artigos encontrados também foram consultadas buscando a identificação de mais estudos. Toda a literatura publicada até a última busca realizada, conforme os critérios estabelecidos, foi considerada; os artigos foram incluídos se estivessem disponíveis em inglês, português, espanhol e francês. A última busca foi realizada no mês de abril por dois indivíduos com treinamento e experiência na utilização de bases de dados.

Crítérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis os artigos originais de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) coortes prospectivas publicadas entre janeiro de 2008 e abril de 2018; (2) identificação de variáveis clínicas, instrumentais e demográficas associadas com o risco de queda; (3) acompanhamento das quedas prospectivamente durante o período mínimo de três meses¹⁷. Por sua vez, os seguintes critérios de exclusão foram adotados: (1) avaliação da incidência de quedas de forma retrospectiva; (2) acompanhamento da incidência de quedas durante períodos menores que três meses; (3) resumos, dados não publicados e artigos de revisão.

Devido ao nível limitado de evidências encontradas, não foi possível estratificar indivíduos com EM conforme o seu nível de incapacidade, logo, todos os estudos foram incluídos independentemente do fenótipo clínico de EM. As medidas de desfecho foram variáveis relacionadas a maior risco de quedas, incluindo parâmetros como marcha, percepções dos pacientes, equilíbrio, utilização de dispositivos auxiliares ou de medicamentos, além de testes e escalas baseados em desempenho (como a escala de equilíbrio de Berg e o *timed up and go test*).

Ademais, em decorrência da grande variedade de definições de queda e classificações para indivíduos que apresentam episódios de queda, estas variáveis não foram consideradas nos nossos critérios de inclusão.

Seleção dos estudos e extração de dados

Após a busca dos artigos nas bases de dados predeterminadas e remoção dos artigos duplicados, três autores (LGO Silva, TKM Melo e EC Barboza) avaliaram títulos e resumos buscando identificar estudos que explorassem o tema de interesse. Posteriormente, os três autores individualmente aplicaram os critérios de inclusão e exclusão após a leitura do texto completo. No caso de discrepâncias, buscavam discutir o artigo em questão e deliberar até o consenso.

O nome do primeiro autor, periódico, ano de publicação, desenho do estudo, frequência de quedas, tamanho e características sociodemográficas da amostra, tempo de acompanhamento (em meses) e resultados das medidas de desfecho associadas com maior risco de queda foram extraídas dos estudos elegíveis para a elaboração de tabelas.

Os resultados são apresentados utilizando o *odds ratio* (OR), e os seus respectivos valores do intervalo de

confiança (IC) a 95%. O OR é utilizado para identificar se determinada variável de exposição é um fator de risco para uma medida de desfecho em particular¹⁸. Um OR=1 indica nenhuma diferença entre grupos; um OR>1 indica maior chance de a medida de desfecho ocorrer no grupo exposto; um OR<1 indica menor chance de a medida de desfecho ocorrer no grupo exposto.

Análise da qualidade metodológica

A qualidade dos artigos foi avaliada utilizando a escala de Newcastle-Ottawa. Trata-se de uma escala válida para a avaliação da qualidade metodológica de estudos não aleatorizados¹⁹. Devido à ausência de uma nota de corte validada na literatura, os artigos foram avaliados conforme a classificação de risco de viés utilizada por uma revisão sistemática de um tópico similar¹⁵. Portanto, os estudos foram classificados como baixo risco de viés (6-9 pontos), médio risco de viés (4-5 pontos) e alto risco de viés (1-3 pontos).

RESULTADOS

Identificamos 357 estudos após a busca nas bases de dados e um estudo por meio da consulta de referências dos artigos encontrados, restando 318 estudos após a remoção das duplicatas.

A avaliação dos títulos e resumos resultou em 43 estudos rastreados para aplicação dos critérios de elegibilidade. Desta forma, 12 artigos foram selecionados para a realização da revisão sistemática, conforme ilustrado no diagrama de fluxo (Figura 1). Nilsagård et al.⁹ apresentou resultados de medidas de desfecho na mesma população em dois estudos distintos, portanto, apenas os achados do estudo inicial foram incluídos para evitar duplicação.

Foram incluídos 1.270 indivíduos com EM a partir dos 12 artigos selecionados. Dos pacientes, 740 (58,26%) apresentaram um ou mais episódios de queda, 396 (31,18%) apresentaram episódios de queda recorrentes (2≥ quedas no período estipulado) e 530 (41,74%) não apresentaram nenhum episódio de queda (Tabela 1).

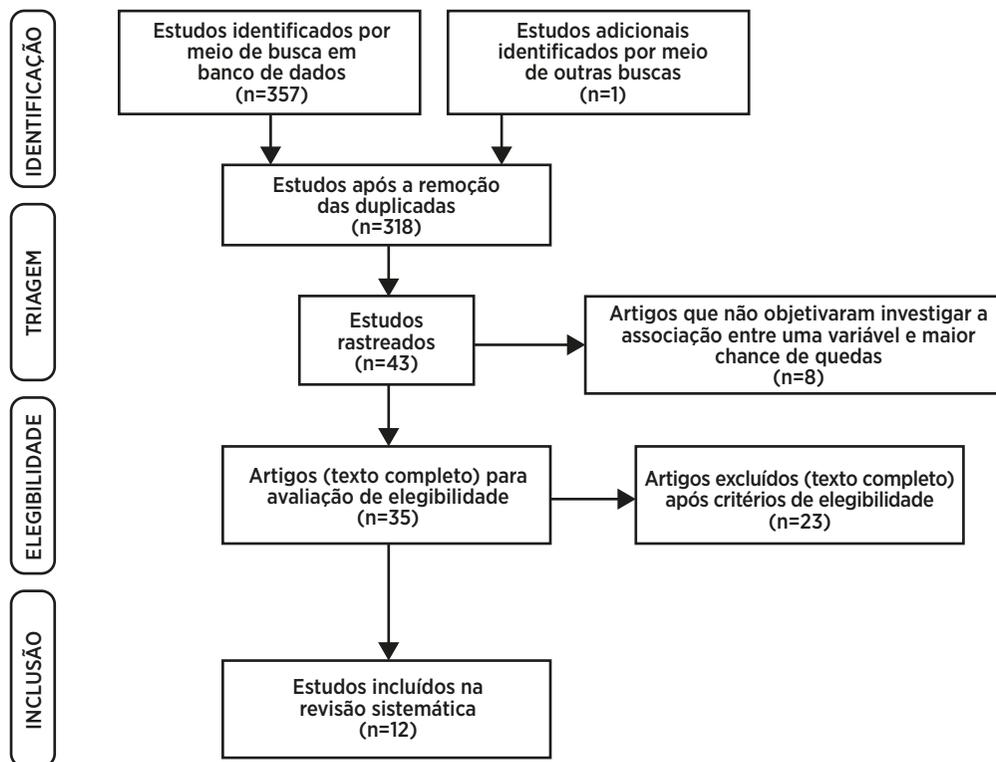


Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados

Tabela 1. Características dos estudos selecionados

Primeiro autor/ano	Tamanho da amostra	% Quedas (≥ 1)	% Quedas recorrentes (≥ 2)	% Quedas graves	Tempo de acompanhamento	Variáveis relacionadas à queda
Nilsagård (2009) ¹⁰	76	63,15% (48)	57,89 (44)	NA	3 meses	Idade, EDSS, sexo, utilização de medicamentos, espasticidade, subtipo de EM, uso de um dispositivo auxiliar de marcha, sensibilidade, medo de quedas, escala de equilíbrio de Berg, <i>timed up and go test</i> , <i>four square step test</i> , <i>12-item multiple sclerosis walking scale</i> , disfunções do trato urinário, dupla tarefa, cognição
Kasser (2011) ²⁰	92	52% (48)	35% (32)	NA	12 meses	Marcha, força muscular, equilíbrio, orientação sensorial
Prosperini (2013) ²¹	100	41% (41)	19% (19)	2% (2)	3 meses	Escala de equilíbrio de Berg e posturografia estática
Gunn (2013) ²²	148	70,3% (104)	52,7% (78)	NA	3 meses	Espasticidade, idade, sexo, subtipo de EM, disfunções do trato urinário, EDSS, uso de um dispositivo auxiliar de marcha, utilização de medicamentos e cognição
Hoang (2014) ²³	210	60% (126)	32,85% (69)	57,9% (121)	6 meses	Equilíbrio, destreza manual, velocidade da marcha, cognição
Cameron (2015) ²⁴	248	57,66% (143)	NA	44,35% (110)	6 meses	Disfunções do trato urinário
Nilsagård (2016) ²⁵	47	47% (22)	29% (14)	NA	3 meses	Teste de caminhada de 6 minutos e distância máxima percorrida
Mazumder (2015) ²⁶	54	75,9% (41)	63% (34)	44,4% (24)	12 meses	Medo de quedas
Etemadi (2017) ²⁷	60	63,33% (38)	43,3% (26)	NA	6 meses	Dupla tarefa
Zelaya (2017) ²⁸	51	62,74% (32)	29% (15)	NA	3 meses	Disfunções do trato urinário
Comber (2018) ²⁹	100	56% (56)	34% (34)	NA	3 meses	Utilização de medicamentos
Tajali (2017) ³⁰	84	49% (41)	37% (31)	NA	6 meses	<i>Timed up and go test</i> , medo de quedas, <i>12-item multiple sclerosis walking scale</i> , dupla tarefa
TOTAL	1.270	58,26% (740)	31,18% (396)	42% (257)	média: 5,5 meses	

EDSS: escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke; EM: esclerose múltipla.

Análise da qualidade metodológica

Os estudos apresentaram, em sua maioria, baixo e médio risco de viés (Tabela 2). Todos os estudos relataram as quedas de forma prospectiva, utilizando diários de queda e lembretes mensais por meio de ligações ou e-mails como

estratégia, buscando promover maior adesão e reduzir o viés de memória. Os períodos de acompanhamento variaram de três meses a um ano, apresentando média de 5,5 meses de acompanhamento. A qualidade metodológica dos estudos incluídos oscilou entre 6 e 8 pontos (Tabela 2), conforme a escala adaptada de Newcastle-Ottawa^{15,19}.

Tabela 2. Escala de Newcastle-Ottawa adaptada^{15,19} para avaliação da qualidade metodológica dos estudos não aleatorizados incluídos nesta revisão sistemática

Estudo	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			Pontuação
	A	B	C	D	E	F	G		
Nilsagård (2009)	*	*	*	**	*	*			7
Kasser (2011)	*	*	*	**	*	*	*		8
Prosperini (2013)	*	*	*	**	*	*	*		8
Gunn (2013)	*	*	*	**	*	*	*		8
Hoang (2014)	*	*	*	**	*	*	*		8
Cameron (2015)		*		**	*	*	*		6
Nilsagård (2016)	*	*	*	**	*	*	*		8
Mazumder (2015)	*	*	*	**	*	*	*		8

(continua)

Tabela 2. Continuação

Estudo	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			Pontuação
	A	B	C	D	E	F	G		
Etemadi (2017)	*	*	*	**	*	*	*	8	
Zelaya (2017)	*			**	*	*	*	6	
Comber (2018)	*	*	*	**	*	*	*	8	
Tajali (2017)	*	*	*	**	*	*	*	8	

* Ponto; A: representatividade – verdadeiramente representativo (*) (inclui todos os tipos de EM e níveis de incapacidade); alguma representatividade (*) (limitada a classificação específica de EM ou nível de incapacidade); grupo de conveniência (O) (limitado a um grupo específico ou nível de incapacidade); sem descrição (O); B: seleção de sujeitos não expostos – mesma comunidade (*); oriundos de outra comunidade (O); sem descrição (O); C: método de avaliação dos fatores de risco – medidas objetivas validadas (*); medidas objetivas não validadas (*); autorrelato (O); sem descrição (O); D: comparabilidade dos sujeitos – grupo-controle com EDSS e idade (**); grupo-controle com idade (*); sem grupo-controle (O); E: avaliação dos desfechos: observação externa ou medidas validadas (*); diário prospectivo (*); autorrelato retrospectivo (O); não realizado ou não descrito (O); F: período de observação – maior que três meses (*); menor que três meses (O); G: follow-up apropriado: completo (*) (todos sujeitos contidos); sujeitos que não fizeram follow-up não causam viés ou é uma descrição de perda prevista (*); follow-up menor que 80% e não houve descrição da perda (O).

Sumarização dos principais achados

A heterogeneidade observada em relação aos métodos de avaliação e relato das medidas de desfecho, além da variabilidade dos períodos de acompanhamento, dificulta a realização da revisão sistemática com metanálise, impedindo uma análise crítica do tópico de interesse.

Utilização de medicamentos

Três estudos (424 participantes) avaliaram a associação entre a utilização de medicamentos e maior risco de quedas^{10,29,24}. Medicações do sistema geniturinário e hormônios sexuais ocasionam maior chance de o indivíduo apresentar um ou mais episódios de queda (OR=4,16; IC 95%=1,294–13,369) ou dois ou mais episódios de queda (OR=5,154; IC 95%=1,427–18,609)²⁹. Adicionalmente, para cada medicação do sistema nervoso utilizada, as chances de queda aumentam 43% (OR=1,43; IC 95%=1,09–1,93), enquanto a utilização de medicamentos antineoplásicos e imunossuppressores resultaram em redução de 48% da chance de quedas (OR=0,52; IC 95%=0,28–0,95)²⁴. Em contraposição, a associação entre o consumo de medicamentos e quedas não foi observada por Nilsagård et al.¹⁰ (OR=1,22; IC 95%=0,45–3,27).

Medo de quedas

Três estudos (278 participantes) buscaram avaliar a associação entre o medo de quedas e maior risco de quedas. Dois estudos avaliaram o medo de cair por meio da *falls efficacy scale-international*, uma escala validada para a avaliação do medo de queda em indivíduos com EM, enquanto um estudo utilizou o autorrelato dos pacientes. O medo de quedas encontrou-se fortemente associado com o risco de quedas recorrentes nos próximos três meses

(OR=1,22; IC 95%=1,04–1,43)²⁶, enquanto esta associação não foi observada nos estudos de Nilsagård et al.¹⁰ e Gunn et al.²², apresentando respectivamente OR=1,01 (IC 95%=0,96–1,06) e OR=0,95 (IC 95%=0,57–1,58).

Disfunções do trato urinário

A relação entre as disfunções do trato urinário e quedas foi investigada por três estudos (275 participantes)^{10,22,28}. Diferentes métodos baseados no autorrelato dos pacientes foram utilizados para obtenção das medidas de desfecho relacionadas com as disfunções do trato urinário. Indivíduos que apresentaram episódios de queda obtiveram maior prevalência de disfunções do trato urinário quando comparado a indivíduos que não apresentaram episódios de queda²⁸. Quedas recorrentes encontraram-se associadas com urgeincontinência urinária (OR=57,57; IC 95%=3,43–966,05)²⁸ e com disfunções urinárias frequentes (OR=1,08; IC 95%=0,41–2,80)¹⁰. Em contraposição, o autorrelato da presença de urgência urinária não se encontrou associado com maior probabilidade de um indivíduo vivenciar um episódio de queda (OR=1,08; IC 95%=0,41–2,80)²².

Utilização de um dispositivo auxiliar

Dois estudos (224 participantes) avaliaram a associação entre a utilização de um dispositivo auxiliar para a marcha e maior risco de quedas^{10,22}. Interessantemente, a utilização de um dispositivo auxiliar encontrou-se associada com maior chance de o indivíduo apresentar quedas (OR=2,27; IC 95%=1,23–4,37), potencialmente aumentando em 5 vezes se o indivíduo utilizasse o dispositivo auxiliar em sua residência e em ambiente externo¹⁰. Em contraste, Gunn et al.²² não observou associação entre a utilização de um dispositivo auxiliar para a marcha e maior risco de quedas (OR=1,16; IC 95%=0,55–2,42).

Escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke

O nível de incapacidade avaliado por meio da escala expandida do estado de incapacidade de Kurtzke (EDSS) foi associado com maior risco de quedas em dois estudos (224 participantes)^{10,22}. As chances de um indivíduo apresentar um episódio de queda eram dobradas a cada ponto adicionado na EDSS (OR=1,99; IC 95%=1,22-3,40)¹⁰, embora nenhuma relação tenha sido observada em outro estudo incluído (OR=0,81; IC 95%=0,49-1,35)²².

Dupla tarefa

O impacto da realização de dupla tarefa em relação a maior risco de quedas foi explorado por três estudos (220 participantes)^{10,27,30}. Diferentes instrumentos de avaliação foram utilizados entre os estudos, incluindo o *timed up and go* (TUG) cognitivo, GAITRite e alterações na velocidade da marcha durante a realização do teste de caminhada de 2 minutos (2MW) e do teste de caminhada cronometrada de 25 pés (T25FW). O custo da dupla tarefa na velocidade da marcha ocasionou maior chance de um indivíduo apresentar quedas recorrentes (OR=1,23; IC 95%=1,02-4,45)²⁷, enquanto a realização de tarefas cognitivas durante a realização do TUG, 2MW e T25FW não se encontrou associada com quedas futuras^{10,30}.

Espasticidade

Dois estudos (224 participantes) elencaram como uma das variáveis associadas a maior risco de queda a avaliação da espasticidade por meio da escala de Ashworth^{10,22}. Os autores observaram que a pontuação de 1 na escala está associada com maior risco de queda quando comparado a pontuações superiores (OR=7,88; IC 95%=2,16-28,80), indicando uma relação não linear entre as variáveis²². Adicionalmente, Nilsagård et al.¹⁰ encontrou um aumento de 14% na chance de um indivíduo apresentar um episódio de queda a cada ponto acrescentado na escala modificada de Ashworth.

Escala de equilíbrio de Berg

Indivíduos que apresentaram episódios de queda tiveram pior desempenho na escala de equilíbrio de Berg quando comparados a indivíduos que não apresentaram quedas ($p < 0,001$)²¹. As pontuações médias entre os

indivíduos na escala oscilaram entre 28 e 56 pontos para indivíduos sem quedas, e entre 9 e 58 para indivíduos que apresentaram episódios de queda¹⁰. Pior desempenho no teste não se encontrou associado com maior risco de quedas durante o período de observação (OR=0,94; IC 95%=0,85-1,01)^{10,21}.

Cognição

Três estudos investigaram a associação entre as funções cognitivas e quedas utilizando diferentes instrumentos de avaliação e diferentes aspectos do processamento cognitivo^{10,22,23}. Hoang et al.²³ demonstraram que quedas frequentes se encontravam associadas com pior desempenho no teste de trilhas A e B, indicando a influência da redução das funções executivas em relação aos episódios de queda.

Disfunções cognitivas não estiveram associadas com maior risco de queda nos estudos de Gunn et al.²² e Nilsagård et al.¹⁰, entretanto, os instrumentos de avaliação utilizados abrangem aspectos específicos da cognição que podem não refletir maior risco de queda, demandando a avaliação de outros aspectos do processamento cognitivo.

Subtipo de esclerose múltipla

O subtipo recorrente-remitente (RR) foi o mais prevalente na maioria dos estudos incluídos, seguido do subtipo progressivo secundário (PS) e primário (PP). Embora indivíduos que apresentavam o subtipo progressivo (PP ou PS) estivessem mais propensos a apresentar episódios de queda quando comparados com o subtipo RR, nenhuma associação estatística entre um subtipo RR, PS ou PP e maior risco de quedas foi observado nos estudos incluídos^{10,22}.

DISCUSSÃO

Os achados em relação à influência de utilização de medicamentos, dupla tarefa, subtipo de EM, utilização de dispositivo auxiliar, disfunções do trato urinário, cognição, medo de quedas e nível de incapacidade no aumento do risco de quedas apresentaram divergências. No entanto, a espasticidade foi diretamente associada com maior risco de um indivíduo com EM apresentar episódios de queda.

A necessidade de identificar fatores que contribuem negativamente no risco de quedas é crucial em indivíduos com EM, pois estes diferentes elementos interagem

como agentes decisivos e predisponentes para menor mobilidade e desempenho físico prejudicado. Nesse aspecto, entendemos que o risco de quedas é um evento que requer atenção, visto que pode ser um agravante associado com o nível de incapacidade e um potencial causador do declínio da qualidade de vida, o que pode comprometer significativamente as atividades cotidianas desses indivíduos^{9,31}.

Embora nossos resultados apresentem tamanho inferior de amostra e incluam apenas investigações que analisaram as quedas de forma prospectiva, nossos achados em relação à frequência de quedas são similares quando comparados às revisões sistemáticas que investigaram variáveis associadas com o risco de queda incluindo majoritariamente estudos de coorte retrospectivos^{14,15}. Dados prévios demonstraram que veteranos com EM possuem probabilidade duas vezes maior de apresentar quedas lesivas quando comparados a veteranos sem EM³². Adicionalmente, apesar de quedas graves apresentarem grande impacto financeiro e pessoal, apenas quatro estudos relataram a quantidade de quedas que resultaram em lesões^{26,21,23}. Portanto, recomenda-se que os próximos estudos descrevam a incidência de quedas lesivas e busquem compreender os desfechos negativos associados a este agravo. Por fim, é possível que os resultados conflitantes observados entre os estudos sejam resultantes dos diferentes métodos de avaliação das variáveis, variabilidade da composição amostral e períodos de acompanhamento divergentes.

Um achado importante desta revisão foi que a espasticidade está associada com maior risco de um indivíduo apresentar episódios de queda. Estudos prévios demonstraram que a espasticidade está associada com maior risco de quedas em indivíduos com acidente vascular encefálico^{33,34}. Portanto, a compreensão do impacto da espasticidade de membros inferiores é crucial para identificar complicações e desenvolver programas de reabilitação, pois desempenha um papel importante para o desenvolvimento de contraturas, limitações da função motora e redução da qualidade de vida³⁵⁻³⁷. Entretanto, ressaltamos que os instrumentos utilizados para avaliação da espasticidade apresentam limitações quanto a sua validade e confiabilidade para indivíduos com EM, demandando o desenvolvimento de novos instrumentos para a avaliação³⁸.

Durante a avaliação da associação entre presença de disfunções do trato urinário e maior risco de quedas, três estudos utilizaram questionários distintos que não são validados para obtenção dos sintomas urinários. Ademais, diferentes critérios para classificação dos indivíduos que

apresentavam quedas podem minimizar a validade dos achados e dificultar a comparação entre os estudos. São diversos mecanismos complexos que podem contribuir para a associação entre disfunções do trato urinário e quedas, incluindo a presença de urgeincontinência, que pode ocasionar aumento na velocidade da marcha em indivíduos com EM de forma insegura para ir ao banheiro, ou decorrente dos efeitos adversos de medicamentos utilizados para o controle da bexiga neurogênica^{28,39}.

Por conseguinte, a alteração no equilíbrio é um dos sintomas mais comuns na EM, o que pode desencadear insegurança na marcha e quedas^{21,40}. O equilíbrio é um dos pilares para toda habilidade motora voluntária, portanto, necessita de uma intensa integração entre os sistemas visual, vestibular e somatossensorial para a sua manutenção⁴¹. A identificação de alterações do equilíbrio como fator associado com risco de quedas em indivíduos com EM é essencial, pois permite desenvolver estratégias de tratamento e prevenção específicas, além de promover a otimização de programas de reabilitação⁴⁰. Neste contexto, a escala de equilíbrio de Berg é um instrumento utilizado frequentemente para avaliação de alterações no equilíbrio em indivíduos com EM⁴². Uma recente revisão sistemática com metanálise não demonstrou nível de evidência forte o suficiente que justifique a utilização da escala de equilíbrio de Berg para identificar risco de quedas em indivíduos com EM, portanto, ainda que indivíduos que apresentam episódios de queda possuam pior desempenho na escala quando comparado àqueles que não apresentam, este instrumento deve ser utilizado com cautela devido à natureza multifatorial das quedas⁴³.

A associação entre o uso de medicamentos e maior risco de quedas já está estabelecida em adultos mais velhos e idosos^{44,45}. Por outro lado, a utilização de medicamentos múltiplos, principalmente anticolinérgicos, é comum em indivíduos com EM, potencialmente ocasionando efeitos colaterais como visão turva e tontura²⁴. Portanto, a modificação da prescrição é um potencial alvo modificável para a prevenção de quedas. Notavelmente, os estudos incluídos nesta revisão apresentaram amostras com subtipos de EM distintos, ocasionando resultados divergentes entre a associação da utilização de medicamentos e quedas.

O medo de quedas é uma característica clínica de etiologia multifatorial presente em aproximadamente 60% dos indivíduos com EM^{11,46}, que potencialmente resulta em declínio funcional e limitação da realização das AVD^{46,47}. Neste estudo, o medo de quedas apresentou resultados conflitantes quanto a sua associação com o risco de quedas, no entanto, esta variável não deve ser

negligenciada durante a elaboração de programas de reabilitação, devido aos comprometimentos funcionais associados a esta condição. Desse modo, recomenda-se o desenvolvimento de intervenções multifacetadas que incluam aspectos motores e cognitivos durante sua abordagem terapêutica^{10,26,22}.

Embora a heterogeneidade amostral e dos métodos de avaliação tenham impossibilitado a realização da metanálise, ocasionando a sumarização dos principais achados, este estudo é a primeira revisão sistemática a buscar identificar fatores associados com maior risco de queda unicamente por meio de estudos que avaliaram as quedas utilizando dados prospectivos por um período mínimo de três meses, conforme preconizado pelas diretrizes europeias para o estudo de quedas¹⁷. Além disso, as definições divergentes entre a conceituação de queda e classificação dos indivíduos que apresentam os episódios de queda nos estudos incluídos destacam-se como limitações desta revisão.

É importante salientar que, pela grande variedade de manifestações clínicas correspondentes aos focos de lesões disseminados, não se deve esperar que indivíduos diagnosticados com EM tenham a mesma evolução clínica⁴⁸. Entretanto, mesmo com a heterogeneidade dos perfis é possível identificar fatores inerentes à doença que estejam associados a maior risco de queda utilizando o arcabouço teórico preconizado pela Classificação Internacional de Funcionalidade, para posteriormente serem iniciadas intervenções voltadas para a sua prevenção. Deste modo, conhecer os fatores de risco torna possível implementar estratégias com vistas à redução da incidência e danos das quedas, além de promover uma qualificação do cuidado em saúde.

Ante o exposto, programas de reabilitação voltados à promoção e prevenção de quedas em indivíduos com EM devem atentar-se a variáveis intrínsecas (físicas, cognitivas e comportamentais) e extrínsecas (fatores ambientais e utilização de tecnologia assistiva), a fim de se compreender a interação destes componentes em cada situação específica de queda. Ademais, as intervenções que incorporam marcha, equilíbrio e treinamento de tarefas funcionais apresentam maior efeito na redução de quedas em comparação com outros tipos de intervenção que visam apenas o treinamento de mobilidade (programas de treino de marcha ou mobilidade, no geral)⁴⁹. Em todas as dimensões dos programas de prevenção de queda, ressalta-se a potencialidade do trabalho multidisciplinar para uma abordagem integral dos fenômenos que interferem nos fatores de risco. Deste modo, a *ação multiprofissional*

demandará a realização de estratégias compartilhadas pelos vários profissionais de saúde.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados desta revisão sistemática, a espasticidade e o impacto da dupla tarefa na velocidade da marcha encontraram-se associados com maior risco de queda em indivíduos com EM. Nossos achados reforçam a necessidade de desenvolver mais estudos que contemplem perfis clínicos similares de EM, além da utilização de instrumentos de avaliação validados para a identificação de outras potenciais variáveis associadas com maior risco de quedas.

REFERÊNCIAS

1. Svestkova O, Angerova Y, Sladkova P, Keclikova B, Bickenbach JE, Raggi A. Functioning and disability in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2010;32(Suppl 1):S59-67. doi: 10.3109/09638288.2010.511689
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
3. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylo BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4. doi: 10.1212/WNL.0000000000000768
4. Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(6):572-9. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.004
5. Leary SM, Porter B, Thompson AJ. Multiple sclerosis: diagnosis and the management of acute relapses. *Postgrad Med J*. 2005;81(955):302-8. doi: 10.1136/pgmj.2004.029413
6. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):194-207. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70231-5
7. Wynia K, Middel B, van Dijk JP, Keyser JHA, Reijneveld SA. The impact of disabilities on quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(7):972-80. doi: 10.1177/1352458508091260
8. Chinnadurai SA, Gandhirajan D, Srinivasan AV, Kesavamurthy B, Ranganathan LN, Pamidimukkala V. Predicting falls in multiple sclerosis: do electrophysiological measures have a better predictive accuracy compared to clinical measures? *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:199-203. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.027
9. Nilsagård Y, Gunn H, Freeman J, Hoang P, Lord S, Mazumder R, et al. Falls in people with MS: an individual data meta-analysis from studies from Australia, Sweden, United Kingdom and the United States. *Mult Scler J*. 2015;21(1):92-100. doi: 10.1177/1352458514538884

10. Nilsagård Y, Lundholm C, Denison E, Gunnarsson L-G. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis: a longitudinal study. *Clin Rehabil.* 2009;23(3):259-69. doi: 10.1177/0269215508095087
11. Matsuda PN, Shumway-Cook A, Ciol MA, Bombardier CH, Kartin DA. Understanding falls in multiple sclerosis: association of mobility status, concerns about falling, and accumulated impairments. *Phys Ther.* 2012;92(3):407-15. doi: 10.2522/ptj.20100380
12. Carling A, Forsberg A, Nilsagård Y. Falls in people with multiple sclerosis: experiences of 115 fall situations. *Clin Rehabil.* 2018;32(4):526-35. doi: 10.1177/0269215517730597
13. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Frequency, characteristics, and consequences of falls in multiple sclerosis: findings from a cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3):538-45. doi: 10.1016/j.apmr.2013.08.244
14. Gunn HJ, Newell P, Haas B, Marsden JF, Freeman JA. Identification of risk factors for falls in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther.* 2013;93(4):504-13. doi: 10.2522/ptj.20120231
15. Gianni C, Prosperini L, Jonsdottir J, Cattaneo D. A systematic review of factors associated with accidental falls in people with multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Clin Rehabil.* 2014;28(7):704-16. doi: 10.1177/0269215513517575
16. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(10):1898-912. doi: 10.1016/j.apmr.2015.05.018
17. Lamb SE, Jørstad-Stein EC, Hauer K, Becker C. Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials: the Prevention of Falls Network Europe consensus. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(9):1618-22. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x
18. Hoppe FM, Hoppe DJ, Walter SD. Odds ratios deconstructed: a new way to understand and explain odds ratios as conditional risk ratios. *J Clin Epidemiol.* 2017;82:87-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.007
19. The Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. Ottawa: The Ottawa Hospital; (no date). Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. 2013 [cited 2019 Sept 18]; [about 1 screen]. Available from: <http://bit.ly/2m1uUMZ>
20. Kasser SL, Jacobs JV, Foley JT, Cardinal BJ, Maddalozzo GF. A prospective evaluation of balance, gait, and strength to predict falling in women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(11):1840-6. doi: 10.1016/j.apmr.2011.06.004
21. Prosperini L, Fortuna D, Gianni C, Leonardi L, Pozzilli C. The diagnostic accuracy of static posturography in predicting accidental falls in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27(1):45-52. doi: 10.1177/1545968312445638
22. Gunn H, Creanor S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Risk factors for falls in multiple sclerosis: an observational study. *Mult Scler J.* 2013;19(14):1913-22. doi: 10.1177/1352458513488233
23. Hoang PD, Cameron MH, Gandevia SC, Lord SR. Neuropsychological, balance, and mobility risk factors for falls in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3):480-6. doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.017
24. Cameron MH, Karstens L, Hoang P, Bourdette D, Lord S. Medications are associated with falls in people with multiple sclerosis: a prospective cohort study. *Int J MS Care.* 2015;17(5):207-14. doi: 10.7224/1537-2073.2014-076
25. Nilsagård Y, Westerdahl E, Wittrin A, et al. Walking distance as a predictor of falls in people with multiple sclerosis. *Physiother Res Int.* 2016;21(2):102-8. doi: 10.1002/pri.1625
26. Mazumder R, Lambert WE, Nguyen T, Bourdette DN, Cameron MH. Fear of falling is associated with recurrent falls in people with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Int J MS Care.* 2015;17(4):164-70. doi: 10.7224/1537-2073.2014-042
27. Etemadi Y. Dual task cost of cognition is related to fall risk in patients with multiple sclerosis: a prospective study. *Clin Rehabil.* 2017;31(2):278-84. doi: 10.1177/0269215516637201
28. Zelaya JE, Murchison C, Cameron M. Associations between bladder dysfunction and falls in people with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2017;19(4):184-90. doi: 10.7224/1537-2073.2016-049
29. Comber L, Quinn G, McGuigan C, Galvin R, Coote S. Medication usage and falls in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2018;24(7):995-8. doi: 10.1177/1352458517731912
30. Tajali S, Shaterzadeh-Yazdi MJ, Negahban H, van Dieën JH, Mehravar M, Majdinasab N, et al. Predicting falls among patients with multiple sclerosis: comparison of patient-reported outcomes and performance-based measures of lower extremity functions. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:69-74. doi: 10.1016/j.msard.2017.06.014
31. Coote S, Finlayson M, Sosnoff JJ. Level of mobility limitations and falls status in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(5):862-6. doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.018
32. Cameron MH, Poel AJ, Haselkorn JK, Linke A, Bourdette D. Falls requiring medical attention among veterans with multiple sclerosis: a cohort study. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48(1):13-20. doi: 10.1682/JRRD.2009.12.0192
33. Soyuer F, Öztürk A. The effect of spasticity, sense and walking aids in falls of people after chronic stroke. *Disabil Rehabil.* 2007;29(9):679-87. doi: 10.1080/09638280600925860
34. Wei T-S, Liu P-T, Chang L-W, Liu S-Y. Gait asymmetry, ankle spasticity, and depression as independent predictors of falls in ambulatory stroke patients. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177136. doi: 10.1371/journal.pone.0177136
35. Diong J, Harvey LA, Kwah LK, Eyles J, Ling MJ, Ben M, et al. Incidence and predictors of contracture after spinal cord injury: a prospective cohort study. *Spinal Cord.* 2012;50:579-84. doi: 10.1038/sc.2012.25
36. Nogueira LAC, Nóbrega FR, Lopes KN, Thuler LCS, Alvarenga RMP. The effect of functional limitations and fatigue on the quality of life in people with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3B):812-7. doi: 10.1590/S0004-282X2009000500006
37. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinét J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;2014(10):111-22. doi: 10.2147/NDT.S53913
38. Fleuren JFM, Voerman GE, Erren-Wolters CV, Snoek GJ, Rietman JS, Hermens HJ, et al. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):46-52. doi: 10.1136/jnnp.2009.177071

39. Stoffel JT. Contemporary management of the neurogenic bladder for multiple sclerosis patients. *Urol Clin North Am*. 2010;37(4):547-57. doi: 10.1016/j.ucl.2010.06.003
40. Grassi L, Rossi S, Studer V, Vasco G, Motta C, Patanè F, et al. Quantification of postural stability in minimally disabled multiple sclerosis patients by means of dynamic posturography: An observational study. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):1-12. doi: 10.1186/s12984-016-0216-8
41. Pasma JH, van Kordelaar J, de Kam D, Weerdesteyn V, Schouten AC, van der Kooij H. Assessment of the underlying systems involved in standing balance: The additional value of electromyography in system identification and parameter estimation. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):1-17. doi: 10.1186/s12984-017-0299-x
42. Gervasoni E, Parelli R, Uszynski M, Crippa A, Marzegan A, Montesano A, et al. Effects of functional electrical stimulation on reducing falls and improving gait parameters in multiple sclerosis and stroke. *PMR*. 2017;9(4):339-47. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.10.019
43. Quinn G, Comber L, Galvin R, Coote S. The ability of clinical balance measures to identify falls risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2017;32(5):571-82. doi: 10.1177/0269215517748714
44. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952-60. doi: 10.1001/archinternmed.2009.357
45. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-17. doi: 10.1016/j.jamda.2017.12.098
46. Peterson EW, Cho CC, Finlayson ML. Fear of falling and associated activity curtailment among middle aged and older adults with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2007;13(9):1168-75. doi: 10.1177/1352458507079260
47. Khalil H, Al-Shorman A, El-Salem K, Abdo N, Alghwiri AA, Aburub A, et al. Fear of falling in people with multiple sclerosis: which clinical characteristics are important? *Phys Ther*. 2017;97(7):698-706. doi: 10.1093/ptj/pzx044
48. Ytterberg C, Johansson S, Andersson M, Widén Holmqvist L, Von Koch L. Variations in functioning and disability in multiple sclerosis: a two-year prospective study. *J Neurol*. 2008;255(7):967-73. doi: 10.1007/s00415-008-0767-0
49. Cheng P, Tan L, Ning P, Li L, Gao Y, Wu Y, et al. Comparative Effectiveness of published interventions for elderly fall prevention : a systematic review and network meta-analysis. 2018;15(3):498. doi: 10.3390/ijerph15030498