**Original Research Paper**

**Elderly population deprescription in an internal medicine ward**

**Desprescrição em idosos numa enfermaria de Medicina Interna**

**Alterado para**

**Innapropriated prescription in elderly in an internal medicine ward**

**Prescrição inapropriada nos idosos numa enfermaria de Medicina Interna**

Authors: Joana Urzal1, Ana Bárbara Pedro1, Inês Ferraz de Oliveira1, Inês Romero1, Miguel Achega1, Iuri Correia1, Fernando Aldomiro1, João Augusto2.

From: 1Department of Internal Medicine, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Lisbon, Portugal

2 Department of Cardiology, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Lisbon, Portugal

Tables: 2; Figures: 4; References: 60;

Spell check: English (UK)

Address for correspondence:

Joana Urzal, MD

Hospital Professor Fernando Fonseca

IC19, 2720-276 Amadora, Lisboa, Portugal

Telephone: 00351 214348327

E-mail: joana.urzal@hff.min-saude.pt

Título breve para cabeçalho: **Innapropriated prescription in an internal medicine ward**

**Revisor A**

* **Comentário 1:**

“- Título e Abstract:

Os autores devem compatibilizar **o título com o abstract,** que deverá também ser fiel ao resto do artigo. O ímpeto do trabalho foi a avaliação da polimedicação e o uso de medicação inadequada.

De um modo geral o abstract não foca o tema da desprescrição.

Na seção **Background** seria importante referir a questão da medicação inadequada.

Nas secções **Resultados/Materiais e Métodos,** o trecho “Patients’ medications were reviewed from medical database at hospital admission and discharge according to chart deprescribing.org criteria. We examined whether patients were taking anticoagulant (AC), proton pump inhibitor (PPI), benzodiazepine (BZ), antipsychotic (AP) and/or

antihyperglycemic (AH)” corresponderá a Materiais e Métodos e não a Resultados.

Na seção **resultados** seria benéfico apresentar mais claramente os resultados relativos à polimedicação e medicação inadequada.”

**Resposta: Agradecemos desde já o comentário. Para uma melhor coesão do artigo, sugeríamos alterar o título do trabalho para “ Innapropriated prescription in elderly in an internal medicine ward”.**

**Na página 1 na secção Background, foi acrescentada “**Clinicians should be alert to inappropriate drug prescription and reduce polypharmacy.

**Na página 1 na secção Resultados, o trecho referido foi alterado para a secção Materiais e Métodos.**

**Na seção resultados foi reformulado para” A total of 483 patients were included, mean age was 79.2±8.0 years, and 42% were male. Median number of medications at admission and discharge was 6. Polypharmacy was present in more than 70% of admitted patients. PPI was the most common inappropriate prescription at discharge (17.2%).**

* **Comentário 2:**

“-Introdução:Relativamente ao 2.º parágrafo, é apresentada a expressão “Currently, there is no consensus on the medication threshold defining polypharmacy”. Seria importante discriminar que o cut-off escolhido foi 5 e porquê.

Quanto à expressão do 6.º parágrafo: “There is no data available regarding polypharmacy prevalence in people over 65 years old in Portugal”, existem dados, apesar de baixa qualidade, e em contexto não hospitalar… Deixo referência, para consulta: Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. Revista portuguesa de clínica geral. 2011;27:176-82.Instituto superior de estatística e gestão de informação. O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. Universidade Nova de Lisboa; 2010. Disponível em: http://www.novaims.unl.pt/docentes/vlobo/Publicacoes/3\_29\_SPE2010\_polimidicacao.pdf

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. Relativamente ao 2.º parágrafo da página 5, foi acrescentado “Although, in this study we defined polypharmacy if patient was taking 5 or more medications, in order to compare with other studies.**

**Na página 6 a frase foi alterada: “**There is poor data regarding polypharmacy prevalence in people over 65 years old in Portugal. There are some studies referring a prevalence of polypharmacy of 18,8%,17 64,8%,18 63,3%19in a daily center, in two health care and 4th National Health Survey, respectively.

Acrescentámos as respetivas referências:

17 Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. Revista portuguesa de clínica geral. 2011;27:176-82.

18 Silva P, Luís S, Biscaia A. Revista Portuguesa Clínica Geral. 2004;20:323-36.

19 Instituto superior de estatística e gestão de informação. O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. Universidade Nova de Lisboa; 2010. Disponível em: <http://www.novaims.unl.pt/docentes/vlobo/Publicacoes/3_29_SPE2010_polimidicacao.pdf>

* **Comentário 3:**

“ - Metodologia: **Relativamente à secção Data Collection**, no 2.º parágrafo, relativamente ao Indice Barthel, seria importante colocar que a escala entre 0-100, para facilitar a compreensão (visto que apresentam a mediana do IB de 65).

**Na secção Outcomes**, é apresentada a seguinte frase: “Primary outcome was defined as the prevalence of polypharmacy and inappropriate prescription at admission and discharge on this sample.” A medicação inapropriada foi avaliada segundo as guidelines deprescribing.org, tornando-o componente de objetivo primário e não secundário, na minha opinião.

**Resposta: Agradecemos e concordamos com o comentário. Na página 8, relativamente à secção Data Collection, o 2º parágrafo foi reformulado e acrescentado “Total possible scores range from 0-100. If patient have a score under 20 is totally dependent, if the is between 20-39 in very dependent, 40-59 partially dependent, 60-79 minimally dependent and if is 80-100 independent.”**

**Na secção Outcomes, na página 9 o parágrafo foi reestruturado para “Primary outcome was defined as the prevalence of polypharmacy and inappropriate prescription at admission and discharge on this sample, according to drugs indication in deprescribing.org guidelines.**

**Secondary outcomes were evaluated readmission rates within 30 days after discharge and its cause (no matter what the cause).**

* **Comentário 4**

“ Resultados: No separador patients’ outcomes, o 1.º e 2.º parágrafo transmitem a

mesma ideia. Considero também que as figuras 3 e 4 são de difícil compreensão. Poderão ser melhoradas quanto à clareza e/ou resumir as suas conclusões em algumas frases.

**Resposta: Agradecemos o comentário pertinente do revisor. Tendo sido a frase reestruturada para “**At admission, there were no significant differences in length of hospital stay between patients who had polypharmacy (11.3 days) and those who did not have polypharmacy (11.5 days), with a p value of 0.614 **(Fig. 3).**

At discharge,there were no significant differences in length of hospital stay between patients who had polypharmacy (11.3 days) and those who did not have polypharmacy (11.5 days), with a p value of 0.345 (**Fig. 4**).

**Também foram alteradas as legenda das figura 3 e 4 para uma melhor explicação:**

**“ Figure 3- Length of hospital stay (in days) according to polypharmacy at admission: in patients who did not have polypharmacy length was 11.3 days, and in those who have polypharmacy have a length of hospital stay of 11.5 days.**

**Figure 4- Length hospital of stay (in days) according to polypharmacy at discharge: in patients who did not have polypharmacy length was 11.3 days, and in those who have polypharmacy have a length of hospital stay of 11.5 days”**

Foi retirada a frase

“ Polypharmacy at admission and at discharge did not have a significant impact on length of hospital stay (p=0.614 and p=0.345, respectively).**“**

* **Comentário 5:**

“- Discussão: - 1.º parágrafo: “This study demonstrates polypharmacy increases with age at both admission and discharge.” Esta informação é incongruente quanto aos resultados apresentados na Tabela 1 e na frase “At both admission and discharge, polypharmacy was not significantly associated with age (p=0.689 and p=0.670, respectively) or sex (p=0.596 and p=1.000, respectively).

 - 2.º parágrafo: Consideraria aglomerar as informações sobre os IBP, nomeadamente que foram os “medicamentos mais prescritos neste estudo” e a também a medicação potencialmente inadequada mais prescrita à data de alta. O mesmo relativamente ao Índice de Barthel, referido no parágrafo 5 e 8. Seria benéfico documentar com referências a relação entre uso de IBPs e pneumonia de aspiração e demência”

**Resposta: Muito obrigado pelos comentários pertinentes. Na página 16, o 1.º parágrafo foi reformulado para “**After the age of 85, seems to be a slight decrease in polypharmacy, corresponding to less than a quarter of this population. We believe this happens as there is a delay in the perception of need for deprescription until patients get very old. However in our study, polypharmacy was not significantly associated with age, at admission and discharge, (p=0.689 and p=0.670, respectively).

**Na página 16, também foi acrescentado “In our study, PPI was the most prescribed drug, as seen in other studies. PPI is often considered a safe and well tolerated drug, although it is not as innocuous as many physicians believe. If PPI is inappropriately prescribed or used for a long time, it can contribute to polypharmacy and other issues such as aspiration pneumonia 44and dementia45.**

**The most prescribed PIM at hospital discharge was PPI, the least prescribed PIM was BZD, which is similar to other studies. 46,47,48**

Foram acrescentadas as referências correspondentes a relação entre uso de IBPs com pneumonia de aspiração e demência

**44Fohl, A. L., & Regal, R. E. (2011). Proton pump inhibitor-associated pneumonia: Not a breath of fresh air after all?. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, *2*(3), 17.**

**45Gomm, W., von Holt, K., Thomé, F., Broich, K., Maier, W., Fink, A., ... & Haenisch, B. (2016). Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA neurology*, *73*(4), 410-416.**

**Na página 17, o 2º parágrafo foi reformulado: “ In comparison to other studies, BI was higher in this study, meaning patients had a greater level of autonomy.[[1]](#endnote-1) Although, patients with polypharmacy at admission or discharge did not have a significantly lower BI in comparison with patients without polypharmacy. Results shows that polypharmacy is linked to comorbidities but not to lower autonomy. The higher BI is often related to shorter length of stay and polypharmacy side effects may be only present in the ambulatory setting. Given that our patients were less dependent than those who were included other studies, we might conclude that deprescription is also delayed because of a false perception of less frailty.”**

* **Comentário 6**

“6.º parágrafo: “Our study demonstrates a lower use of inappropriate medications in older people discharged from an acute care hospital when compared to published data.” As prevalências enunciadas foram em estudos com metodologias diferentes como os critérios de Beer ou START/STOPP, o que seria importante referir.”

**Resposta: Agradecemos o comentário, tendo sido a frase reformulada na página 17:” Our study demonstrates a lower use of inappropriate medications in older people discharged from an acute care hospital when compared to published data, although appropriateness criteria prescription used were different.**

* **Comentário 7:**

Considero que seria enriquecedor uma reflexão sobre se um internamento em serviço de Medicina Interna é um momento crucial para alteração do esquema terapêutico, de modo a aumentar a abrangência deste estudo e salientar a sua importância.

**Resposta: Agradecemos e concordamos com o comentário. Tendo sido adicionada na página 18, a seguinte frase:** Admission in an internal medicine ward is an important moment to involve physicians, nurses and pharmacist to detect if there are any innapropriate prescription and diminish morbidity related drugs.

* **Comentário 8:**

“Limitações: Relativamente às limitações considero que seria importante acrescentar que a posologia não foi colhida, o que pode ser um importante fator de prescrição inadequada e que a plataforma utilizada, deprescribing.org não é amplamente conhecida pela comunidade médica.”

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor.** Foi acrescentado: The present study is retrospective and data collection can cause bias due to the possibility of incomplete patient records. Drug dosage, regime undertaken and other comorbidities/drugs that weren’t registered, could interact with the medicines evaluated. The present study is retrospective and data collection can cause bias due to the possibility of incomplete patient records. Drug dosage, regime undertaken and other comorbidities/drugs that weren’t registered, could interact with the medicines evaluated. Presence of comorbidities were only ascertained during hospital stay; as such, eventual impact of new diagnoses or previous incorrect diagnoses were not taken into consideration in our analysis.

**Revisor B:**

* **Comentário 1**

“Tema atual e de grande interesse para a Saúde Pública, pelas consequências potenciais ao nível do utente e sistema de saúde.

O desenho do estudo é adequado para responder à pergunta de investigação.”

**Resposta: Agradecemos ao revisor pelos comentários e interesse demonstrado no nosso trabalho. Esperamos que o nosso trabalho possa trazer alguma luz à comunidade científica no que diz respeito à polifarmácia no idoso em contexto hospitalar.**

* **Comentário 2**

“A amostra utilizada é de conveniência contudo isso não é referido.”

**Resposta: Concordamos com o revisor. As devidas alterações foram tidas em conta no manuscrito, página 8: foi acrescentado *“*We used a convenience sample of patients aged 65 years or above who were discharged from an Internal Medicine ward, between 1st January 2017 and 31st July 2017. “**

* **Comentário 3:**

“No artigo na definição da população de estudo, os critérios de exclusão poderiam ser referidos de forma mais explícita e clara ainda que conste que : "All deaths before discharge were excluded from the study." (sic).

**Resposta: Mais uma vez concordamos e agradecemos ao revisor. Adicionámos a devida correção na página 8: “Exclusion criteria included patients whose electronic charts were uncompleted or unavailable and patients who died before discharge.”**

* **Comentário 4:**

“Nos métodos o racional para a agregação dos dados nos grupos etários escolhidos deveria estar explicitado; foi por decisão dos investigadores ou tem segue outro referencial?”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Neste caso foi por opção dos investigadores, para poder comparar vários estratos etários dentro do grupo dos indivíduos idosos.**

* **Comentário 5:**

“Seria conveniente suportar o uso do índice de Barthel, nomeadamente fazendo

referência se se está validado e suporte bibliográfico.”

**Resposta: Agradecemos o comentário pertinente. Na página 8, no 2º parágrafo da data colletion foi acrescentado : “BI is an ordinal scale used to measure performance in daily living activities and it is validated to Portuguese population.**

**Foi adicionada a referência bibliográfica correspondente:**

**39Araújo F, Ribeiro J, Oliveira A, Pinto C. Validação do Índice de Barthel numa amostra de idosos não institucionalizados. Revista Portuguesa de Saúde Pública. 2007;25:59-66.”**

* **Comentário 6:**

“Pela descrição parece que houve apenas o levantamento de comorbilidades e não a sua classificação pelo Indice de Charlson, o que seria interessante.”

**Resposta: Agradecemos e concordamos com o comentário. No entanto, numa amostra de 483 doentes, tornou-se mais prático para os autores realizar um levantamento das patologias e especifica-las, do que o efetuar cálculo do índice de Charlson, apesar de nos dar uma previsão da mortalidade aos 10 anos em doentes com várias comorbilidades.**

* **Comentário 7:**

“Dada a definição de polifarmácia conforme referido aliás pelos próprios autores no abstract, não ser consensual e clara, seria importante nos métodos explicitar a opção do cut-off de 5 ou mais fármacos.”

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor.Relativamente ao 2.º parágrafo da página 5, foi acrescentado “Although, in this study we defined polypharmacy if patient was taking 5 or more medications, in order to compare with other studies.”**

* **Comentário 8:**

“A análise estatística deve constar nos métodos.”

**Resposta: Agradecemos uma vez mais o comentário do revisor. O subcapítulo “análise estatística” encontra-se incluído na página 10 sob o sub-heading “Statistical analysis”.**

* **Comentário 9:**

“Para facilitar a compreensão e validar a reprodutibilidade da análise, seria útil explicitar de forma mais simples mas completa o capítulo relativo à análise estatística descritiva utilizada. Ex: Análise descritiva através de tabela de frequências (absolutas, relativas) para as variáveis categóricas...”

**Resposta: Agradecemos o comentário. O seguinte parágrafo referente à análise descritiva encontra-se incluído na página 9:” Discrete variables are presented as absolute frequencies with percentages and continuous variables as mean ± standard deviation if normally distributed, otherwise as median with interquartile range (IQR). Data was checked for normal distribution using Kolmogorov–Smirnov test.**

* **Comentário 10:**

“Quando se refere as características de baseline foram comparadas recorrendo ao teste de independência do Qui-Quadrado e teste de Fisher, subentende-se que numa primeira abordagem a análise da associação entre as variáveis categóricas tenha sido feita recorrendo ao teste de independência do Qui-quadrado e no caso onde não se cumpriram as condições de aplicabilidade, e quando na presença de tabelas 2x2, calculando o teste de Fisher bilateral, contudo não é explicíto no artigo. Todos os testes são bilaterais com um nível de significância de 5%. A análise dos dados foi efectuada com IBM SPSS Statistics, versão 22. Na tabela 1. sendo uma tabela de análise descritiva porquê nas características demográficas apenas está o sexo masculino e não a frequência do sexo masculino e do sexo feminino na população de estudo; em lado nenhum vem dito que a análise apenas se vai focar nos doentes de sexo masculino.”

**Resposta: Muito obrigado pelos comentários que julgamos pertinentes. Corrigimos na página 9 o parágrafo referente ao teste de Qui-Quadrado e de Fisher: Baseline characteristics of patients were compared using Fisher's exact test for categorical variables**

**Adicionámos a seguinte frase na página 10: The aforementioned studies were two-sided and p-values were considered statistically significant if <0.05.**

**Na tabela 1 adicionámos a descrição do sexo feminino.**

* **Comentário 11:**

“Nos resultados relativos a: "Proportion of inappropriate (de)prescription at discharge according to drug classes", existe diferença estatística significativa entre alguma das classes terapêuticas identificadas?”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Adicionámos na página 14 a tabela 2, para melhor clarificação dos resultados.**

**Table 2.** Overall drug inappropriateness rate according to polypharmacy at admission and at discharge.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Admission** | **p value** | **Discharge** | **p value** |
|   | < 5 drugs |  ≥ 5 drugs | < 5 drugs |  ≥ 5 drugs |
| Overall drug inappropriateness, n (%)\* | 27 (22.1) | 99 (27.4) | 0.284 | 32 (22.2) | 94 (27.7) | 0.215 |

\*Overall drug inappropriateness defined as inappropriateness for at least one drug.

Fisher´s exact test was used to assess differences between discrete variables.

* **Comentário 12:**

“Na discussão: "There were no significant differences in length of hospital stay between patients who had polypharmacy and those who did not have polypharmacy, at both admission and discharge, which is not consistent with other studies" (sic), os autores não exploram possíveis razões para essa diferença, quer do ponto de vista das populações, metodologia do estudo ou outros.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. A diferença de dias de internamento entre os doentes polimedicados vs os polimedicados, não foi estatisticamente significativo, na admissão e na alta. Sabemos que o aumento do uso de medicamentos possa indicar a probabilidade de ADRs, efeitos secundários, interacções, no entanto pode não refletir necessariamente o uso irracional de medicamentos, pois em alguns pacientes pode ser apropriado usar mais medicamentos.**

* **Comentário 13:**

“Em geral as limitações do estudo fazer parte do capítulo da discussão ao invés de constituírem um capítulo em separado e deve agregar todas as identificadas. Parece um pouco limitativo os autores apenas identificarem um único ponto de limitação do estudo, que dificilmente se explicará por uma elevadíssima robustez deste.

**Resposta** The present study is retrospective and data collection can cause bias due to the possibility of incomplete patient records. Drug dosage, regime undertaken and other comorbidities/drugs that weren’t registered, could interact with the medicines evaluated. The present study is retrospective and data collection can cause bias due to the possibility of incomplete patient records. Drug dosage, regime undertaken and other comorbidities/drugs that weren’t registered, could interact with the medicines evaluated. Presence of comorbidities were only ascertained during hospital stay; as such, eventual impact of new diagnoses or previous incorrect diagnoses were not taken into consideration in our analysis.

* **Comentário 14:**

Geralmente a parte ética está nos métodos. Apesar de :"All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards." (sic), não é explicito se houve ou não submissão e aprovação pela Comissão de Ética do Hospital Fernando Fonseca, algo que pode ser considerado crítico no que se refere a ética de investigação. Acreditando que o estudo em causa seguiu esses passos, tal deverá constar no artigo.

**Resposta:** Comissão de ética hospitalar dispensou obtenção do consentimento informado, dada a natureza retrospetiva do estudo.

**Revisor C:**

O manuscrito é relevante para a prática clínica por abordar a prescrição em idosos e a polimedicação. Estes temas são de muito interesse numa altura em que a reconciliação terapêutica está em voga, sendo um foco da DGS e de importância extrema para a saúde pública.

* **Comentário 1:**

“Dentro do que conheço, não existem dados portugueses publicados sobre a polimedicação e medicação inapropriada em idosos.”

**Resposta**: **Agradecemos o comentário. Na página 6, acrescentamos uma atualização relativamente a estes dados “There is poor data regarding polypharmacy prevalence in people over 65 years old in Portugal. There are some studies referring a prevalence of polypharmacy of 18,8%, 64,8%, 63,3% in a daily center, in two health care and 4th National Health Survey, respectively.**

Acrescentámos as respetivas referências:

20 Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. Revista portuguesa de clínica geral. 2011;27:176-82.

21 Silva P, Luís S, Biscaia A. Revista Portuguesa Clínica Geral. 2004;20:323-36

22 Instituto superior de estatística e gestão de informação. O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. Universidade Nova de Lisboa; 2010. Disponível em: <http://www.novaims.unl.pt/docentes/vlobo/Publicacoes/3_29_SPE2010_polimidicacao.pdf>

* **Comentário 2:**

“Tendo em conta que o objetivo principal do estudo é, tal como definido pelos autores: “The aim goal of this study was to know the prevalence of polypharmacy in an internal medicine ward and understand if there was an inappropriate prescription at admission and discharge on this sample”, o título não me parece adequado uma vez que transmite a ideia errada de que o artigo incide principalmente na desprescrição / reconciliação terapêutica.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Para uma melhor coesão do artigo, sugeria alterar o título do trabalho de “ Elderly population deprescription in an internal medicine ward” para “ Innapropriated prescription in elderly in an internal medicine ward”.**

* **Comentário 3:**

“O objetivo do estudo deve estar patente no resumo.”

**Resposta: Agradecemos o comentário, tendo sido acrescentado ao resumo: “**The objective of this study was to describe the prevalence of polypharmacy and inappropriate prescription at admission and discharge in an internal medicine ward, according to deprescribing.org guidelines/algorithms**.”**

* **Comentário 4:**

“O resumo em língua portuguesa deve ser revisto em termos de gramaticais. “

**Resposta: Agradecemos o comentário e atualizámos o abstract em Português, de acordo com as alterações realizadas no abstract em Inglês.**

* **Comentário 5:**

“Na introdução os objetivos principais não estão claramente mencionados/definidos. A introdução justifica a relevância do estudo.”

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. Os objetivos principais estão expressos no último parágrafo da introdução, na página 7. Foi acrescentada na frase “The aim goal of this study was to know the prevalence of polypharmacy in an internal medicine ward and understand if there was an inappropriate prescription at admission and discharge on this sample, according to deprescribing.org guidelines/algorithms.”**

* **Comentário 6:**

“Devo apontar uma imprecisão na introdução. Quando os autores dizem: “Portugal is currently the fifth leading country in Europe in terms of life expectancy, with an age index registered in 2017 of 148.7%.”

Na PORDATA o dado indicado está relacionado no ano de 2016, os dados de 2017 ainda não foram lançados, apesar da página estar atualizada a 2018”

**Resposta: Agradecemos o comentário e concordamos, tendo sido o lapso corrigido. “**Portugal is currently the fifth leading country in Europe in terms of life expectancy, with a 2016 registered ageing index of 148.7%.

* **Comentário 7:**

Na metodologia afirmam de forma correta: “BI is an ordinal scale used to measure performance in daily living activities. The patients’ BI ratings were calculated according to information on nursing notes and records at hospital admission. For each activity of daily living task, the nurse rated each patient as independent (score 2 = able to carry out the activity without help), partially dependent (score 1=requiring some assistance) or completely dependent (score 0=needing help for the entire activity), no entanto, nos resultados o BI não é tratado como score, sendo apresentado a sua mediana como se de uma variável contínua se tratasse.

**Resposta: Agradecemos o comentário. Na página 7, na secção Data Collection, o 2º parágrafo foi reformulado e acrescentado “ Total possible scores range from 0 – 100. If patient have a score under 20 is totally dependent, if the is between 20-39 in very dependent, 40-59 partially dependent, 60-79 minimally dependent and if is 80-100 independent.”**

* **Comentário 8:**

“ O IC (intervalo de confiança) ou nível de significância, deverá ser definido no início da análise estatística.”

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. No entanto, ao longo dos nosso resultados não utilizámos qualquer estatística inferativa de odds / hazard ratio ou inferência de incidências em que fosse necessário utilizar intervalos de confiança**

* **Comentário 9:**

“Na discussão afirmam que “BI was higher in this study, meaning patients had a greater level of autonomy, comparison to other studies”. Não encontro nos resultados, prova estatística que sustente esta afirmação.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Na página 11 no 3º parágrafo “ Patients included in this study had a Barthel index median 65.”**

* **Comentário 10:**

“As conclusões são relevantes, mas devem ser melhor relacionadas com os objetivos (desde que estes estejam melhor definidos, tal como já foi referido).”

**Resposta: Agradecemos o comentário. No 3º parágrafo é referido o primeiro objetivo do estudo “Our study showed that polypharmacy is present in more than 70% of admitted elderly patients.” E no último período da conclusão é referido o outro objetivo principal do estudp: “PPI was the most common inappropriate prescription at discharge (17.2%), matching worldwide data.”**

* **Comentário 11:**

“Os investigadores afirmam “Our study demonstrates a lower use of inappropriate medications in older people discharged from an acute care hospital when compared to published data.” qual é o estudo mais recente que pode servir de comparação? Bibliografia 46,47 e 48?

**Resposta: Agradecemos o comentário. Das 3 referências bibliográficas referidas a mais recente é a de 2014.**

* **Comentário 12:**

“As referências seguem todas o mesmo estilo, mas que não é o habitualmente usado na AMP.”

**Resposta: Agradecemos o comentário, pelo que foram totalmente reformuladas.**

* **Comentário 13:**

“As abreviaturas e acrónimos não estão definidos nas notas de rodapé mas estão corretamento definidos na primeira vez que são usados.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Nas normas de publicação da acta médica portuguesa de 2013 (versão no site) não há referência da necessidade do uso de acrónimos nas notas de rodapé.**

* **Comentário 14:**

“ A introdução pode ser encurtada, por exemplo na definição de polimedicação, que não precisa de ser tão extensa, sendo suficientes a definição da OMS e a explicitação da falta de consenso em termos de nº de fármacos.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. A introdução está dividida em partes. No primeiro parágrafo valores estatísticos do tema. No 2º parágrafo é referida a definição de polimedicação nas várias vertentes. No 3º parágrafo é referido a definição de medicação potencialmente inapropriada e o impacto para o doente. No 4º parágrafo as implicações a nível de saúde pública e esperança média de vida. No 5º parágrafo dados estatísticos a nível da polifarmácia em Portugal. No 6º parágrafo, quais são as armas que dispomos para a desprescrição. No 7º parágrafo, quais são ferramentas práticas a nível nacional. O último parágrafo os objetivos do estudo.**

* **Comentário 15:**

“ A figura 2 parece-me desnecessária, sendo as proporções tão próximas, um gráfico de barras não acrescenta muito, bastando que estes resultados estejam no texto, podendo assim ser reduzido o tamanho do manuscrito. As restantes Tabelas / Figuras estão adequadas.”

**Resposta: Agradecemos o comentário. A Figura 2 pode ser excluída do artigo se os restantes revisores e editor concordarem. Dado que existem muitas percentagens neste artigo, este gráfico serve apenas para ilucidar com mais impacto visual os resultados apresentados.**

**Revisor D**

**Sugestões ortográficas/editoriais:**

* **Comentário 1:**

“Figure 2 looks correct but limiting the y-axis from 0% to 50% could make it more appealing”

**Resposta: We thank the reviewer for the comment. We adjusted the scale of the y-axis for the highest value, between 0-20%.**

* **Comentário 2:**

“Todos os pacientes com idade inferior a 65 anos ou morreram antes da alta, foram excluídos”. Falta um “ou que tenham falecido (...)”, creio.

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. Corrigimos o parágrafo na página 8 para We used a convenience sample of patients aged 65 years or above who were discharged from an Internal Medicine ward, between 1st January 2017 and 31st July 2017. Exclusion criteria included patients whose electronic charts were uncompleted or unavailable and patients who died before discharge.**

* **Comentário 3:**

“Foram examinamos”

Dadas as orientações editoriais da Acta Médica Portuguesa, deve ser preferida a voz activa e não a passiva, pelo que poder-se-ia ajustar para “Examinámos”.

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor, tendo sido realizadas as respetivas alterações.**

* **Comentário 4:**

“refer to a specify the number of medicines”

“refer to a specific number”

**Resposta: Agradecemos o comentário do revisor, tendo sido realizadas as respetivas alterações.**

* **Comentário 5:**

“BI was higher in this study, meaning patients had a greater level of autonomy, comparison to other studies“

“in comparison”

**Resposta: Agradecemos o comentário. Frase retificada para “ In comparison to other studies, BI was higher in this study, meaning patients had a greater level of autonomy.”**

* **Comentário 6:**

“with the patient a his/her family”

* + “and” instead of“a”

**Resposta: We thank the reviewer for the comment and we change according to the suggestion.**

* **Comentário 7:**

 “a significant percentage of potentially preventable emergency room visits and hospitalization which could be avoided”

* + A bit repetitive when saying “preventable” e “could be avoided”in the same sentence.

**Resposta: We thank the reviewer for the comment and we change to: “ ADRs can cause confusion, delirium, falls, hip fractures and a significant percentage of potentially emergency room visits and hospitalization which could be avoided.**

* **Comentário 8:**

 “Polypharmacy at admission and at discharge did not have a significant impact on length of hospital stay (p=0.614 and p=0.345, respectively).”

* + Possibly repeating the same idea from the previous sentence

**Resposta: We thank the reviewer for the comment and we change according to the suggestion.**

**Commentary/doubts regarding Epidemiology and Statistics:**

* **Comentário 9:**

“Median number of medications at admission and discharge was 6. “ (Abstract and texto, Results)

Does this number relate to ALL of the medication or just the subtypes identified for study of deprescription? I assume the first, but it could be made clearer.

**Resposta: We again thank for the pertinent revision. We added the following correction to page 12: Median number of medicines (among all taken drugs) at admission and at discharge were similar, 6.**

* **Comentário 10:**

“Nevertheless, drug inappropriateness rate was not significantly affected by polypharmacy at both admission and discharge (…)“ (Abstract, Conclusions) e “Unexpectedly, polypharmacy at admission and discharge did not significantly affect drug inappropriateness rate.“ (Results, Inappropriate prescription)

* + How can one assume this from the data and results presented? Did you perform statistical test, such as chi-square/Fisher on contingency tables as: *% appropriateness* by *group* (polypharmacy vs non- polypharmacy)? Não vejo descritos nos métodos, nem reportado tal teste ao longo do artigo.

**Resposta: We again welcome the reviewer’s comments. We made the requested changes and added a Table 2 in page 12 as follows:**

**Table 2.** Overall drug inappropriateness rate according to polypharmacy at admission and at discharge.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Admission** | **p value** | **Discharge** | **p value** |
|   | < 5 drugs |  ≥ 5 drugs | < 5 drugs |  ≥ 5 drugs |
| Overall drug inappropriateness, n (%)\* | 27 (22.1) | 99 (27.4) | 0.284 | 32 (22.2) | 94 (27.7) | 0.215 |

\*Overall drug inappropriateness defined as inappropriateness for at least one drug.

Fisher´s exact test was used to assess differences between discrete variables.

* **Comentário 11:**

“Our study shows that polypharmacy is present in more than 70% of elderly admitted patients.” (Abstract and text, Conclusions)

* + I believe that this, by definition, is a result and should at least be reported in that very same section before reporting it in the conclusion.

**RESPOSTA: We thank the reviewer for the input. We did include the following sentence in regards to the proportion of elderly patients under polypharmacy (see Results, page 10), which we now highlight: There were no significant differences in the proportion of patients under polypharmacy therapy at admission (n=361, 74.7%) (…)**

* **Comentário 12:**

“There is no data available regarding polypharmacy prevalence in people over 65 years old in Portugal.” (Introduction)

* + I believe there is. Example: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10041>

**RESPOSTA**: **We thank the reviewer for the input. We did include the following sentence “**There is poor data regarding polypharmacy prevalence in people over 65 years old in Portugal. There are some studies referring a prevalence of polypharmacy of 18,8%, 64,8%, 63,3% in a daily center, in two health care and 4th National Health Survey, respectively.”

Acrescentámos as respetivas referências:

20 Sousa S, Pires A, Conceição C, Nascimento T, Grenha A, Braz L. Polimedicação em doentes idosos: adesão à terapêutica. Revista portuguesa de clínica geral. 2011;27:176-82.

21 Silva P, Luís S, Biscaia A. Revista Portuguesa Clínica Geral. 2004;20:323-36

22 Instituto superior de estatística e gestão de informação. O consumo de medicamentos e a polimedicação em Portugal. Universidade Nova de Lisboa; 2010. Disponível em: <http://www.novaims.unl.pt/docentes/vlobo/Publicacoes/3_29_SPE2010_polimidicacao.pdf>

* **Comentário 13:**

“ (…)(population area 600.000). “ (Methods, Study design)

* + I think that talking about population and area on the same sentence confuses readers regarding the number 600.000. I believe that it should be clearer that this is regarding people – I assume.

**RESPOSTA**: **We thank the reviewer for the input. We corrected to “**population 600.000).”

* **Comentário 14:**

“Two-sided *p*-values ＜0.05 were considered statistically significant.” (Methods, Statistical analysis)

* + The *p*-value can be defined as significant when lower than 0.05, though it is the test itself which is either one-sided or *two-sided* (e.g. one-sided t-test ou two-sided t-test)

**RESPOSTA: Thank you so much for the correction. We have added the following sentence in page 10: *The aforementioned studies were two-sided and p-values were considered statistically significant if <0.05.***

* **Comentário 15:**

“Regarding Table 1, if I sum the number of patients per line of chronic condition or medication, and compare admission vs discharge, the total number of positive observations total, is the same in both cases. Does this mean that on this group of patients, no diagnostic was to be made nor wrong? And that not a single one case of difference regarding medication category was observed in admission vs discharge? Or that all the changes made to all of these resulted in absolutely the same results as for the total number of patients with, for example, hypertension, than at admission?”

**RESPOSTA**: **Thank you so much for the correction. We added to the limitations “** The present study is retrospective and data collection can cause bias due to the possibility of incomplete patient records. Drug dosage, regime undertaken and other comorbidities/drugs that weren’t registered, could interact with the medicines evaluated. Presence of comorbidities were only ascertained during hospital stay; as such, eventual impact of new diagnoses or previous incorrect diagnoses were not taken into consideration in our analysis.

* **Comentário 16:**

“This study demonstrates polypharmacy increases with age at both admission and discharge. “ (Discussions)

* + From the results showed, we can only assume that polypharmacy is common and not that it increases with age. One could argue the contrary even, since the group over 86 years-old has less prevalence than the other age-groups, as it is even described in the sentence just afterwards the one cited here.

**Resposta: Thank you so much for the correction. We have changed the following sentence in page 16: “**After the age of 85, seems to be a slight decrease in polypharmacy, corresponding to less than a quarter of this population. We believe this happens as there is a delay in the perception of need for deprescription until patients get very old. However in our study, polypharmacy was not significantly associated with age, at admission and discharge, (p=0.689 and p=0.670, respectively).

* **Comentário 17:**

“Barthel index has a median of 65 (Results)

* + Online I can only find Barthel index with either 10 questions scoring 0, 5 or 10; or 10 questions scoring 0,1 or 2, among other variations. From your description in Methods, you used the 0-1-2 and a score of 65 would not even possible (2\*10 = 20). Could you cite a paper using your type of Barthel index? Or annex an example to figure out your specific methodology?

**Resposta: Thank you for your commentary. We have already changed the sentence to: “**BI is an ordinal scale used to measure performance in daily living activities and it is validated to Portuguese population 39. The patients’ BI ratings were calculated according to information on nursing notes and records at hospital admission. Total possible scores range from 0 – 100. If patient have a score under 20 is totally dependent, if the is between 20-39 in very dependent, 40-59 partially dependent, 60-79 minimally dependent and if is 80-100 independent.”

We added a citation to this index:

39Araújo F, Ribeiro J, Oliveira A, Pinto C. Validação do Índice de Barthel numa amostra de idosos não institucionalizados. Revista Portuguesa de Saúde Pública. 2007;25:59-66.

* **Comentário 18:**

“In older age, frailty, and multiple comorbidities patients, A1C under 8.5% and blood glucose under 216 mg/dL may be acceptable.” (Discussion)

* + Could use a citation.

**Resposta:** **Thank you for your commentary. We added a citation**

51Laubscher T, Regier L, Bareha J. Diabetes in the frail elderly. Canadian Family Physician.2012;58:543-46

* **Comentário 19:**

“chart deprescribing.org criteria” (Abstract and texto)

* + Not really clear. Should reference exactly what it is. If these are the guidelines, they all should be cited. If you use the algorithms instead, you could mention specifically that you’re using those said algorithms that are in themselves built having the guidelines in mind.

**Resposta: Thank you for your commentary. We have changed the sentence on page 6: “**Canadian organization, the Bruyère Research Institute (deprescribing.org) and the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* (*Centre de reserche*), provide guidelines and algorithms for deprescribing proton pump inhibitors (PPI) 31,32antihyperglycemic agents (AH) 33, 34, antipsychotics (AP) 35,36, benzodiazepine (BZ) 37,38that can easily be applied to the daily clinical practice.**.”**

**Foram acrescentadas as referencias**

31Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid F, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Canadian Family Physician. 2017;63:354-64

32Bruyère Research Institute. Proton Pump Inhibitor (PPI) Deprescribing Algorithm, 2016. [accessed 2017 Nov 6]. Available from: http://www.open-pharmacy-research.ca/wp-content/uploads/ppi-deprescribing-algorithm-cc.pdf

33Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons. Canadian Family Physician. 2017;63:832-43

34 Bruyère Research Institute. Antihyperglycemics Deprescribing Algorithm, 2016. [accessed 2017 Nov 6]. Available from: http://www.open-pharmacy-research.ca/wp-content/uploads/ppi-deprescribing-algorithm-cc.pdf

35Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, Raman-Wilms L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Canadian Family Physician. 2018;64:17-27.

36Bruyère Research Institute. Antipsychotic (AP) Deprescribing Algorithm, 2017. [accessed 2017 Nov 6]. Available from: http://www.open-pharmacy-research.ca/wp-content/uploads/antipsychotic-deprescribing-algorithm.pdf

37Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Canadian Family Physician. 2018;64:339-51

38Bruyère Research Institute. Benzodiazepine & Z-Drug (BZRA) Deprescribing Algorithm, 2016. [accessed 2017 Nov 6]. Available from: http://www.open-pharmacy-research.ca/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf

**Misrepresentation possible typos regarding data:**

* **Comentário 20:**

 “On the other hand, patients with polypharmacy at discharge only had more frequently HTN (51.8 vs 37.7%, p=0.009)” (Results, Drug use and polypharmacy)

* + According to Table 1, these numbers should be “(55.2 vs 31.9%, p<0.001)
	+ I believe it is also misleading when saying “only”, since according to the table, polypharmacy subjects (Table 1) also had more COPD than those non-polypharmacy.

**RESPOSTA: We thank the reviewer for the spotting the typo. Inadvertently, we swapped the admission data with the discharge data. The sentence should come up as follows:**

*On the other hand, patients with polypharmacy at discharge had more frequently HTN (55.2 vs 31.9%, p=<0.001) and COPD (15.9 vs 9.0%, p=0.045).*

* **Comentário 21:**

“Total 30-day readmission rates were low, 12.5% (n=12)” (Results, Patients’ outcomes)

* + 12/483 = 0.025 \* 100% = 2.5% of the total of all subjects are readmitted within 30 days, and not 12.5%.

**RESPOSTA**: **Thank you for noticing the typo. The sentence has been changed accordingly:** **Total 30-day readmission rates were low, 2.5% (n=12).**

* **Comentário 22:**
* “an age index registered in 2017” (Introduction)
	+ According to your reference, the value of 148.7% is for the year 2016, and not 2017. Also, I believe it is called the “ageing index” and not the “age index.
	+ within 30 days, and not 12.5%.

**RESPOSTA**: **Thank you for noticing the typo. The sentence has been changed accordingly:** Portugal is currently the fifth leading country in Europe in terms of life expectancy, with a 2016 registered ageing index of 148.7%

1. [↑](#endnote-ref-1)