Dear Editor-in-Chief of Acta Médica Portuguesa

Dr. Tiago Villanueva

We want to thank you for yours and the reviewers interest in our manuscrit and for the time use to review it.

Please, find enclosed a revised version, plus a point-per-point response to the reviewers comments (in red).

**Notas do editor:**- o resumo e o abstract não deverão incluir abreviaturas;
- o resumo e o abstract deverão reflectir fielmente a estrutura do artigo,
pelo que é necessário que incluam um parágrafo independente relativo ao
capítulo "Discussão".

Foram feitas as alterações solicitadas.

**Revisor A:**

**RELEVÂNCIA:**

**- O manuscrito é importante para a prática clínica de forma geral?** SIM

**- Pode ajudar os médicos a aperfeiçoar a sua prática e consequentemente**

**abordar de forma mais eficiente as pessoas com as várias doenças?** SIM

**- Comenta factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde?** SIM

**ORIGINALIDADE:**

**- O que é que este manuscrito acrescenta à literatura existente?**

Entende-se que representa um retrato fotográfico generalista mas pioneiro em Portugal do uso de oxazolidinonas neste tipo de infecções.

**MÁ CONDUTA:**

**- Identifique plágio, imprecisão de dados, fraude, viés e a duplicação**

**de publicação.** NÃO SE IDENTIFICA

**ESTRUTURA**

**Título:**

**- É informativo e curto?** SIM (versão em inglês), embora faça referência a “skin and skin structures infection” no global e não ao subgrupo “complicated skin and skin structures infection”, como no restante artigo. Na versão em português parece um pouco confuso. Sugere-se: “Ausência de evidência da associação entre o uso de oxazolidinonas e a redução da demora de internamento, em doentes com infecções de pele e estruturas da pele”.

Agradecemos o comentário do revisor. Alteramos o título da versão portuguesa, conforme sugerido.

**- Reflecte o conteúdo de forma sucinta?** SIM

**Resumo:**

**- Reflecte o conteúdo do manuscrito?** SIM

**- É estruturado?** SIM

**- Resume o conteúdo de forma eficiente?** SIM

**Introdução:**

**- Os objectivos são claramente mencionados?** SIM

**- Justifica a relevância do estudo?** SIM

**COMENTÁRIO ADICIONAL:**

Relativamente ao segmento das linhas 27-29 – “Moreover, the OPAT approach may also be applied to patients already admitted to the hospital, in order to facilitate an earlier discharge. Oxazolidinones rank high on this approach to treat cSSSI (…)”– na forma como está expresso este segmento, aparenta sugerir que a utilização de oxazolidinonas integra a abordagem OPAT, quando na verdade representa uma alternativa oral à mesma; sugere-se reformulação.

O revisor está correcto. A terapêutica oral com oxazolidinonas é, por definição, uma alternativa à OPAT. Alteramos o texto para clarificar esse ponto.

**Métodos:**

**- Descreve como os objectivos foram realizados?** SIM

**- O desenho de estudo e metodologia são apropriados para os objectivos?**

Relativamente a este aspecto, dois comentários:

1. Sugere-se que a definição operacional (para o presente estudo) de “complicated skin and skin structures infections (cSSSIs)” seja revista, por uma questão de precisão científica.

O revisor está correcto. Uma vez que o nosso âmbito não são as infeções propriamente ditas mas a exposição às oxazolidinonas, alteramos a designação por Skin and Skin Structure Infections ao longo de todo o texto.

Existem fontes, algumas das quais entre as referências listadas (por exemplo, referências números 3 e 6) que procuram estabelecer critérios ou que remetem para fontes que o fazem (IDSA 2014; CDC/NHSN 2015). Fontes adicionais, não incluídas nas referências, podem ser: Skin and soft tissue infections, Chahine E., Sucher A., PSAP 2015; ou Guidelines versus actual management of skin and soft tissue infections in the Emergency department, Kamath R. et al., IDSA 2017).

Agradecemos ao revisor o ter-nos apontado estas referências. Achamos particularmente interessante a segunda (que incluímos) por indicar uma grande heterogeneidade na abordagem destas infeções e a necessidade de evidência para suportar as decisões clínicas. Introduzimos esta noção no texto revisto.

A metodologia descrita utilizada na recolha dos dados e selecção dos doentes elegíveis não permite concluir quanto ao facto de se tratarem de infecções simples ou complicadas, uma vez que, entre outros aspectos, não é possível garantir que tenha sido a infecção o motivo de internamento.

Pode tê-lo sido mas também poderia estar presente à admissão como fenómeno secundário ou, ainda, ter-se instalado durante o internamento. Como sugestão, os autores poderão: - reconsiderar a inclusão dos diagnósticos de foliculite (704.09) e impetigo (684), que não parece adequada para a definição de cSSSIs (embora não seja previsível que determine alterações nos resultados,

tendo em conta n=0 em ambas as categorias), mantendo os restantes e explicando porque os assumem por defeito como infecções complicadas. - reformular o objecto de estudo para “skin and skin structures infection”, omitindo “complicated”.

Concordamos com o revisor e achamos os comentários muito pertinentes. De acordo com a metodologia do estudo, epidemiológico e baseado em diagnósticos de saída, não é possível saber qual a causa do internamento ou sequer a razão pela qual foi introduzida a oxazolidinona. A inclusão na tabela dos códigos de foliculite e impetigo teve como objectivo uma demonstração negativa, é para as infeções mais graves que as oxazolidinonas são usadas. Incluímos uma menção na discussão a esse facto.

O revisor tem razão relativamente à questão das infeções serem ou não complicadas, nem esse é em rigor o objectivo do estudo. Alteramos o texto conforme sugerido removendo a indicação de “complicated”.

2. Tendo sido uma das limitações identificadas e enumeradas na discussão, qual foi o motivo para a decisão de não inclusão de um grupo-controle? Seguindo a mesma metodologia de selecção (diagnósticos codificados de infecções de pele e estruturas de pele; ausência de diagnóstico de outra infecção), os autores poderiam ter considerado a selecção de um grupo com semelhantes características demográficas e comorbilidades, que não tivessem recebido tratamento com oxazolidinonas.

O revisor tem razão nesta crítica. O estudo não foi desenhado como comparativo mas apenas como “screening” do impacto do uso de oxazolidinonas nas SSSI. Considerámos que, não sendo comum o preenchimento de “uso de oxazolidinonas” como diagnóstico de codificação, não seria claro qual o grupo comparador, pois estaríamos sujeitos a viéses difíceis de identificar.

Pensamos que estudos futuros que analisem o próprio processo dos doentes, em particular a história de prescrição antibiótica, o tempo de exposição, a gravidade clínica e as comorbilidades, podem ajudar a esclarecer este ponto importante. Reforçamos essa necessidade no manuscrito revisto.

**- Há rigor na estatística?** SIM

**- A metodologia nos manuscritos de caráter epidemiológico são adequados?** Não aplicável

**Resultados:**

**- A apresentação e análise dos dados é rigorosa?** SIM

**- São claros e convincentes?** SIM, apenas com uma ressalva relativa a “In the whole population, the 5518 patients with a diagnosis of oxazolidinone use, the prevalence of secondary anemia was 2.5%; thrombocytopenia was diagnosed in 3% of this population. These two groups had both a significantly higher mortality rate (chi-square test: 33.6% vs. 45.7%, p=0.003; and 33.6% vs. 43.4%, p=0.009, respectively).” Interroga-se a vantagem de analisar a ocorrência de anemia ou trombocitopenia no total de diagnósticos de uso de oxazolidinonas, por comparação à sua análise apenas na população efectivamente em estudo (483 doentes). A análise restrita a estes doentes poderia hipoteticamente avaliar com maior precisão a ocorrência destas manifestações no contexto da duração habitual do tratamento nas infecções em questão, por oposição a outras infecções com tempos de tratamento diferentes (mais longos ou mais curtos).

Uma das limitações do estudo é precisamente a impossibilidade de avaliação da exposição total a oxazolidinona, tal com o referido nessa seção do texto. Ainda assim considerámos importante saber qual a associação entre potencial toxicidade hematológica e o uso desta classe de antibióticos. Sendo a sua incidência potencialmente pequena, achamos conveniente usar uma amostra maior para reduzir o risco de variação aleatória Reconhecemos, e pensamos que isso é claro no texto, que esta é apenas uma associação, de forma alguma se pretende inferir causalidade, mas que este poderá ser um motivo contributivo para o receio dos clínicos promoverem terapêutica de ambulatório com estes fármacos.

**- Os quadros e tabelas são legíveis, elaborados de forma correcta?**

Tabela 1.

- Falta menção ao número total (n).

- Acrescentar prevalência (%) de cada diagnóstico poderia enriquecer a tabela.

Concordamos com o revisor e alteramos a tabela de acordo.

- A legenda abre espaço para alguma confusão: “Total number of patients who received an oxazolidinone and had a complicated Skin and Skin Structures Infection discharge diagnosis. Some of these patients were excluded from analysis due to the presence of other infection focus (…)”. O segmento destacado parece sugerir que dos diagnósticos elencados na tabela, alguns foram excluídos da análise (impressão essa não veiculada pelo texto – linhas 71 a 75 e 79 a 82). Se for este o caso, não se compreende a relevância de os enumerar, devendo a tabela incluir apenas os diagnósticos em análise. No caso contrário, sugere-se reformulação para clarificar.

Concordamos com o revisor que a legenda estava confusa e podia induzir em erro. Na tabela estão representadas as infeções (uma ou mais por doente) dos doentes que receberam oxazolidinonas durante o tempo de internamento (identificados pelo código de diagnóstico) e que não tinham outro foco de infeção (para o qual pudessem ter recebido esta classe de antibióticos).

Foi mudada a legenda para clarificar esse ponto

Tabela 2. – falta legenda com definição do acrónimo ICU.

O revisor está correto. Foi acrescentada essa legenda.

**Discussão: - Explica as implicações dos achados?** SIM

**COMENTÁRIOS ADICIONAIS:**

1. Relativamente ao excerto das linhas 110-111 “(…) This old age and high prevalence of comorbidities, that we identified in our population, were also found in other studies (…)”: não são apresentados os resultados relativos à prevalência dessas comorbilidades (excepção feita à diabetes mellitus), quer no corpo do texto quer em tabela; entende-se que seria relevante para que se possa declarar “high prevalence of comorbidities that we identified in our population”. Os autores poderão querer considerar esta sugestão.

O revisor está correto. Acrescentamos uma tabela com algumas das comorbilidades que consideramos mais relevantes bem como um gráfico que descrimina a prevalência de comorbilidades em cada escalão etário. O texto foi revisto para incluir essa informação.

2. A comparação dos resultados obtidos com os dados da literatura publicada coloca efectivamente limitações importantes na sua interpretação, essencialmente por não existir uma referência adequada para comparar com a população do artigo em revisão.

A referência número 17, utilizada na obtenção de valores de referência para a mortalidade nas linhas 130-131 (e que remete, por sua vez, para 5 estudos com resultados relativos a mortalidade intra-hospitalar), a população em estudo consiste unicamente em doentes cujo motivo de internamento foi a infecção de pele ou tecidos moles, excluindo outras causas de internamento que podem, no artigo em revisão, ter contribuído para demoras de internamento mais longas e mortalidade mais alta. Além disso, são incluídos nesses trabalhos todos os doentes (e não apenas os tratados com um determinado antibiótico), contribuindo, no artigo em revisão, para o possível viés de selecção bem apontado pelos autores – utilização de linezolide como terapêutica de resgate em casos.

Já a referência número 18 parece, com efeito, ser o estudo com o modelo mais semelhante ao do artigo em revisão e, logo, o melhor termo de referência para comparação dos resultados obtidos quanto à mortalidade e LOS. Contudo, mesmo neste caso, após a pré-selecção inicial com base na codificação diagnóstica, os critérios de inclusão dos doentes podem ter sido mais restritos após a revisão dos processos clínicos, como descrito, podendo justificar LOS e mortalidade menores.

Estas observações complementam as já efectuadas anteriormente respeitantes à inexistência de grupo-controle.

Concordamos com os comentários do revisor. Todas estas limitações são apontadas no manuscrito. Pensamos que estudos futuros devem apoiar-se em grupos de controlo o mais homogéneos possíveis. Estudos prospectivos ou, eventualmente, retrospectivos com recurso a “propensity score”, poderão ajudar a avaliar o impacto desta classe de antibióticos nas SSSIs. Pensamos que o nosso estudo poderá servir de ponto de partida para o desenho de estudos futuros que contribuam para orientar esta questão.

3. Relativamente ao excerto das linhas 141-143 “(…) Nevertheless, even when oxazolidinones are used as first line therapy, clinical outcomes may not be different from patients treated with vancomycin (26), although one study showed a benefit of these drugs in preventing limb amputations (…)”: sugere-se considerar a referência a outras duas meta-análises (vide abaixo) em que se verificou benefício da terapêutica com linezolide versus vancomicina neste tipo de infecções, e por consequência, a eventual reformulação do texto no sentido de uma afirmação mais neutra (por exemplo: “estudos com resultados discordantes quanto ao impacto de um e outro fármaco em outcomes clínicos”)

- Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections (review), Yue J. et al., Cochrane Library 2013 – vantagem de linezolide na cura clínica e microbiológica (total e MRSA) ; aparente vantagem de linezolide na demora do internamento ; sem diferença na mortalidade global.

- Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections : a meta-analysis, Li Y. et al, Bioscience Reports 2018 – vantagem de linezolide sobre vancomicina na cura clínica e microbiológica; sem vantagem na comparação total com “outros tratamentos”.

Agradecemos ao revisor o ter-nos apontado estas 2 referências. Concordamos que há de facto grande heterogeneidade de resultados, eventualmente relacionada com a heterogeneidade dos estudos. Dessa forma alteramos a formulação do texto conforme sugerido.

**- Examina limitações?** SIM. Além de todas as referidas, sugere-se considerar ainda um comentário quanto às limitações relacionadas com método de selecção dos casos baseado em diagnósticos codificados e não em processos clínicos, nomeadamente quanto à dicotomia infecção versus colonização (em particular nos casos de infecção de pé diabético e de úlcera de pressão).

O revisor está correto. Foi acrescentada essa limitação.

- Identifica áreas que necessitam mais estudo? SIM

**Conclusão:**

**- As conclusões são relevantes?** SIM, no contexto de um estudo inicial “de rastreio” com as características retrospectivas e observacionais e com base em codificação de diagnósticos como foi o caso, e que pode servir para direccionar o desenho de estudos adicionais para aprofundar essas conclusões. Apesar de tudo, a conclusão de que a possibilidade de alta precoce poder estar mais directamente relacionada com a articulação de uma equipa multidisciplinar que envolva paliação (se for o caso) e cuidados de enfermagem optimizados em ambulatório, do que simplesmente com a escolha da antibioterapia parece efectivamente muito relevante.

Agradecemos o comentário do revisor que está em linha com a nossa perspectiva. Reforçamos também a ideia de que este deve ser encarado como um estudo exploratório para auxiliar no desenho de futuros estudos focados em “patient centered outcomes”.

**- Estão relacionadas com os objectivos?** SIM

**- São baseadas nos resultados apresentados?** SIM

**Referências:**

**- A literatura existente foi considerada de forma apropriada?** SIM

**- Seguem o estilo da AMP?** SIM

**- A principal finalidade da revisão pelos pares é garantir a exactidão dos manuscrito, por isso as referências devem ser verificadas. Os artigos citados possuem, de facto, a informação descrita no manuscrito?** SIM

**- Algum artigo recente ou relevante foi omitido?** SIM - Já referidos nas secções respectivas

**- A percentagem de referências recentes é adequada?** SIM

**Tabelas / Figuras:**

**- A sua mensagem é bem clara sem ser necessário a referência no texto principal?** SIM, com as ressalvas já apontadas à tabela 1.

**- Estão claramente identificadas e legíveis?** SIM

**- Todas as abreviaturas e acrónimos estão definidos nas notas de rodapé?** Em falta na tabela 2 a definição do significado de ICU.

Acrescentada, conforme anteriormente referido.

**Agradecimentos:**

**- Identifica a fonte de financiamento?** SIM

**- Identifica conflitos de interesse?** SIM

**EXTENSÃO:**

**- O manuscrito pode ser encurtado sem eliminar aspectos fundamentais?** NÃO

**- As figuras/tabelas podem ser eliminadas ou melhoradas?** NÃO, com as ressalvas já referidas nas secções respectivas.

**APRESENTAÇÃO:**

**- O manuscrito é apresentado de uma forma clara e lógica?** SIM

**- Se não, pode ser melhorado? Como?** Comentários considerados pertinentes realizados anteriormente

**RECOMENDAÇÃO DA PUBLICAÇÃO:**

**- Acha que o manuscrito deve ser publicado na AMP? Porquê? Porque não?** SIM (após consideração pelos autores das reformulações propostas). Apesar de todas as limitações identificadas, os resultados obtidos são interessantes e deixam várias questões em aberto as quais podem motivar estudos adicionais. Como já destacado anteriormente, considera-se de grande pertinência o foco colocado na necessidade de optimizar os cuidados multidisciplinares em ambulatório como forma de permitir altas hospitalares mais precoces.

Agradecemos o conjunto de comentários do revisor com os quais concordamos. Pensamos mesmo que esta área merece que sejam realizados mais estudos.

**PRIORIDADE DA PUBLICAÇÃO:**

**- Em que ranking colocaria o manuscrito quanto à prioridade de publicação? Nos primeiros 10%?** NÃO

------------------------------------------------------

------------------------------------------------------

**Revisor C:**

Excelente revisão do tema apesar das limitações do estudo (grupo de controlo etc)

Agradecemos o comentário do revisor.

------------------------------------------------------

------------------------------------------------------

**Revisor D:**

**General comments:**

In this paper the authors address the clinical use of oxazolidinones to treat cSSSI in patients admitted to the hospital. The main goal was to evaluate if the use of an oxazolidinone was associated with improved clinical outcomes of patients with cSSSI, namely low mortality and low hospital LOS. The manuscript deals with a current topic in medicine, is well written and interesting to read. I can see, however, several major issues in the current version of the paper. Some of these issues should be resolved before publishing this paper:

•

1- As pointed out by the authors (discussion section), the current version of the paper have several limitations (in the study).

We agree with the reviewer as we pointed out in what we believe is an extensive list of limitations to the study. Furthermore, we think that this should be a starting point to further studies addressing this important issue, not only mortality but also LOS and quality of life.

We reinforce that in the manuscript.

•

2- The paper is mainly descriptive, providing descriptive measures such as: absolute and relative frequencies; mean, median and standard deviations. Few statistical tests were used, though they seem to be used properly. I think that the reader may be unsatisfied with the data analysis, since there were no statistically significant findings.

We appreciate the comments of the reviewer. Still, we believe that these kind of negative papers are important as exploratory findings. We think that the same may be used to develop subsequent analysis focusing on strategies to improve patient centered outcomes in SSSI. We believe that improvements in patient outcomes (including reduction in LOS) will not rely on any “magic bullet” drug but mainly on a better, multidisciplinary, process of care.

•

Several important statements in the paper are not supported by statistical findings.

•

4- Page 9 lines 102-104 “we were not able to find any outcome benefit of the use of these drugs in this hospital population, namely reduced hospital LOS or improved survival”

•

5- Page 11 lines 180-181 “we failed to find evidence of a benefit of the use of oxazolidinones in clinical relevant outcomes, especially hospital LOS and mortality rate”.

The inclusion of a control group (as pointed out as a limitation of the study) could enrich the study, since it could lead to the implementation of several statistical methods (Student T tests, OR, logistic regression, etc.) that could resolve all issues pointed above.

The reviewer is right. In order to evaluate hospital mortality and LOS we considered the published data, but no direct comparison was made (since we did not included a control group). Changes were made to the manuscript to clarify that point.

**Specific comments:**

•

Page 8 lines 86-90: A boxplot could be shown here for the hospital LOS.

We thank the reviewer suggestion. We think that a graphic sorted by age is more informative of patients’ distribution. Moreover we also include the prevalence of comorbidities for each age.

Page 8 lines 94-97: I imagine that these results were not shown for the sample study of 483 patients due to the failure of the assumption of the Chi-square test. Please confirm.

Among the limitations of the study is the unknown time of patient exposure to the oxazolidinones. As we mention in the text, the risk of hematological toxicity increases with time of exposure. We wanted to know if this association was common and, if so, if it was also associated with mortality. As the risk should be the same for all patients, independent of the focus of infection, we choose to analyze all exposed patients, instead of focusing only on patients with SSSI.

Moreover, as this risk may be low, we thought that increasing the sample would unveil this hematological toxicity risk and be more informative to the common reader.

We change the manuscript to make this clearer.

•

Page 9 lines 102-104: The authors were not able to find any outcome benefit

with regard to improved survival. Besides point 3 (above), I wonder if the

authors could use methods from survival analysis to check this statement

(e.g., Kaplan-Meier curves, log-rank tests, cox regression analyses).

Alternatively, the hospital LOS could be evaluated in a logistic regression

model with the binary response ‘death’ (yes/no).

We appreciate the reviewer comments. As we have already comment, we did not include a control group and we acknowledge the resultant limitations to our study. In particular, we are not able to compare the hospital mortality (or LOS) of this group, as suggested.

We think that this should be evaluated in further studies, namely prospective or retrospective (possibly with the use of a propensity score).

We included one sentence in the revised manuscript reinforcing that point.