|  |
| --- |
| **RESPOSTAS AOS COMENTÁRIOS DO EDITOR E REVISORES*****OPERACIONALIZAÇÃO PARA PORTUGAL DA LISTA EU(7)-PIM PARA IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS NOS IDOSOS*****[Acta Med.Port] Decisão Eidtorial** **13618-52538-1-RV** |

Os autores agradecem aos revisores e aos editores da Acta Medica Portuguesa a oportunidade para melhorar o artigo. Fizemos uma análise cuidadosa de todos os comentários, aos quais respondemos detalhadamente. A informação alterada no artigo e Apêndice, estão assinaladas a verde.

Os autores sugerem ainda que no título em inglês seja alterada a designação de “Elderly”, para Older adults”, assim como no abstract em inglês, se o Editores concordarem.

**RESPOSTAS AOS COMENTÁRIOS DO EDITOR E REVISORES**

**Notas do editor:**

**Nota 1:**

**- o texto não indica a aprovação por comissão de ética, pelo que a
mesma deverá ser incluída na secção “Material e Métodos”. Caso não
tenha sido solicitada, os autores deverão justificar porque não foi
necessária.**

**Resposta à Nota do Editor:**

Os autores agradecem o comentário e a oportunidade de clarificação. Como referido na secção “material e métodos” do artigo, este estudo de avaliação de PIMs foi realizado no âmbito do Projeto MedElderly, em que uma das atividades consistia na caracterização dos medicamentos consumidos pela população idosa incluída no estudo transversal, uma das fases do projeto. O projeto MedElderly obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro (Parecer nº 105/2017) e autorização da Comissão Nacional de Proteção de Dados (Autorização n.º 13028/ 2017). Por lapso esta informação não foi colocada, mas foi referenciado o artigo (Ref. 24. Gomes D, et al. 2020. Int J Environ Res Public Health; 2020; 17, pii: E200) publicado com a descrição detalhada dos métodos do estudo transversal, onde consta a informação sobre o parecer da comissão de ética.

Na secção dos métodos foi acrescentada a seguinte informação:

O projeto obteve parecer favorável da Comissão de Ética da Administração Regional de Saúde do Centro (parecer nº 105/2017) e autorização da Comissão Nacional de Proteção de Dados (Autorização n.º 13028/ 2017).

**---------------- # -------------------**

**Comentários Revisor A**

Os autores agradecem a revisão feita e todas as sugestões e comentários, que, sem dúvida contribuem para melhorar o artigo.

Relativamente às questões relativas à informação que consta na lista (Apêndice 1, do artigo) designadamente no que diz respeito às recomendações, os autores entenderam seguir a estrutura original constante na lista original publicada no *European Journal of Clinical Pharmacology, 71: 861–875(2015*, que foi construída com base na Micromedex® e nos RCM Europeus. Na lista original, as recomendações não são especificas, no que diz respeito a doses especificas, sugerindo a relevância do critério médico e tendo em conta as diferenças que possam existir em termos de orientação clínica especificas de cada país, sujeitas a contínua atualização. Assim, a ferramenta tem um papel que é essencialmente de alerta durante a prescrição e de providenciar informação geral de suporte à decisão e prescrição clínica. Para respondermos a estas questões consultamos os RCM aprovados em Portugal e discutimos as respostas com uma das autoras da lista original e coautora do presente estudo e artigo.

Agradecemos as questões levantadas pelo revisor e a oportunidade de melhoria, e procedemos à inclusão de informação atualizada na lista operacionalizada para Portugal.

**INTRODUÇÃO**

1. “O envelhecimento está muitas vezes associado a um risco aumentado de multimorbilidades, sendo que mais de metade da população idosa sofre de várias patologias, em simultâneo, com impacto na qualidade de vida e bem-estar.3-5 Assim, a população idosa consome mais medicamentos que a população mais jovem, e, uma grande percentagem da população idosa é polimedicada.6,7”

**Comentário 1:**

Ficaria mais preciso colocar a percentagem de população idosa que está polimedicada, nem que seja de acordo com as referências usadas, em vez de “grande percentagem”, tendo em conta que o artigo incide nesta população.

**Resposta Comentário 1**

Os autores agradecem a sugestão. Foi feita a seguinte alteração:

Assim, a população idosa consome mais medicamentos que a população mais jovem.6,7 ~~uma grande percentagem~~ ~~da população idosa é polimedicada.~~~~,6,7~~. Um estudo recente realizado em Portugal na população idosa, em unidades de cuidados de saúde primários, mostrou que 77% da amostra tomava mais de 5 medicamentos.8

1. “Com as alterações fisiológicas que ocorrem com o envelhecimento a farmacocinética e farmacodinamia de muitos fármacos está alterada nos idosos, alterando a resposta farmacológica esperada para alguns medicamentos.”

**Comentário 2:** Quando se referem a farmacodinamia, é mesmo farmacodinamia ou farmacodinâmica?

**Resposta Comentário 2**

Os autores referem-se a farmacodinâmica. Foi feita a alteração no artigo.

1. “Apesar de haver poucos estudos sobre PIM em Portugal, os dados publicados mostram a importância de investigação nesta área. Tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem estudos em Portugal sobre prevalência de PIM que utilizem a *EU(7)-PIM List*, pelo que se torna fundamental a operacionalização desta lista para a realidade portuguesa, tendo em conta os medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) nacional. Com este trabalho pretendemos elaborar uma lista de PIM adaptada à realidade dos medicamentos comercializados em Portugal, através da operacionalização *EU(7)-PIM List*, para a realidade nacional e, avaliar a adequabilidade do seu uso para identificação de possíveis PIM na prática clinica.

**Comentário 3: Na última frase “ do seu uso para identificação de possíveis PIM na prática clinica.”, corrigir por “clínica”.**

**Resposta Comentário 3:**

Os autores agradecem a correção. Foi feita a alteração no artigo.

1. Tabela 1

**Comentário 4:** Fármacos que não existem no PEM: Dexlansoprazol; zopiclona N06BX02- piritinol

**Resposta ao comentário 4**

A metodologia utilizada para avaliar os medicamentos com AIM em Portugal foi através de pesquisa na base de dados do INFARMED, a *Infomed.* Segundo informação que consta na página inicial, *“A Infomed é actualizada diariamente através da transferência dos dados da base de dados interna do Infarmed.” No período em que fizemos a 1ª pesquisa (maio 2019), os farmacos dexlansoprazol, zopiclona e piritinol, constavam como medicamento com* AIM. No período da segunda pesquisa (janeiro de 2020), a zoplicona tinha sido retirada do mercado em julho de 2019. Esta informação foi atualizada no texto e apêndice do artigo, no entanto, por lapso, a tabela submetida em Apêndice ao artigo durante o processo de submissão, não foi a versão mais atualizada. Na versão revista esta substância será retirada da lista final.

Relativamente ao dexlansoprazol e ao piritinol, em acesso realizado no dia 10 de maio de 2020 comprovamos que ainda constam na *Infomed* como medicamentos com AIM em Portugal.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A02AB, A02AD** | **Antiácidos contendo alumínio - Combinações e complexos de compostos de alumínio, cálcio e magnésio** | Excreção renal de alumínio diminui em idosos. Risco de toxicidade do SNC. | Ajustar a dose na insuficiência renal grave.Usar por períodos curtos (3-4 dias).  | Quando a indicação é apropriada: IBP (<8 semanas, baixas doses). |

**Comentário 5:** Qual a dose na IR grave?

**Resposta ao Comentário 5**

O ajuste da dose deve ser considerado quando a depuração da creatinina for <30 ml / min. Nestes doentes o RCM do RipanR recomenda monitorização regular dos níveis séricos de magnésio e alumínio, e que, níveis séricos de alumínio não devem ser superiores a 40 ng/ml.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A02BA01** | **Cimetidina** | Efeitos adversos do SNC, incluindo confusão. | 200 mg quatro vezes ao dia ou 300 mg duas vezes ao dia, devido a uma diminuição da função renal e hepática em adultos com idade ≥ 65 anos. | Quando a indicação é apropriada: IBP (<8 semanas, baixas doses). |

**Comentário 6:** Indicar qual o grau de clearance

**Resposta ao Comentário 6**

200mg, 4x ao dia é a dose máxima usual, a qual deverá ser diminuída para 300mg, 2x dia quando a clearance de creatinina é inferior a 30 ml/min. Quando a creatinina é inferior a 15 ml/min, deverá ser usada a dose mínima de 2 x 200mg/dia.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A03AA04** | **Mebeverina** | Efeitos colaterais tais como tonturas, insônia e anorexia. | Cuidado se houver insuficiência renal acentuada.Usar apenas por períodos curtos. | Medidas não farmacológicas. Ex. dieta. |

**Comentário 7:**

1. Corrigir insónia em vez de “insônia”.
2. Qual o grau de insuf renal acentuado?

**Resposta ao Comentário 7**

1. Os autores agradecem a correção. Foi feita alteração na tabela revista.
2. inferior a 30 ml/min

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A03CA02** | **Clorodiazepóxido + Brometo de clidínio** | Meia-vida longa em adultos mais velhos (geralmente vários dias), produzindo sedação prolongada e aumentando o risco de quedas e fraturas. | Não exceder os 10 mg de clorodiazepóxido, 5 mg/d de clidinio; aumentar gradualmente e limitar à menor dose efetiva. | Medidas não farmacológicas. Ex. dieta. |

**Comentário 8:** Corrigir por clidínio

**Resposta ao Comentário 8**:

Os autores agradecem a correção. Foi feita alteração na tabela revista.

**Comentário 9:** Prucaloprida não existe PEM

**Resposta ao Comentário 9:**

Conforme informação na Infomed, confirmada através de acesso a 10 de maio de 2020, Prucaloprida é um fármaco com AIM em Portugal.

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A07XA04** | **Racecadotril** | Nenhuma eficácia comprovada; inibidor seletivo da enzima *encefalinase* responsável pela degradação das encefalinas, opioides endógenos que agem diminuindo a secreção intestinal de água e eletrólitos, | Dose máxima de 100 mg/8h; duração máxima de 7 dias. | Medidas não farmacológicas. Ex. dieta. |

**Comentário 10**: Corrigir por opióides

**Resposta ao Comentário 10:**

Os autores agradecem a correção. Foi feita alteração na tabela revista.

**Comentário 11:** Nos antidiabéticos orais, como glibenclamida, glipizida, glimepirida, acarbose, pioglitazona, a alternativa apresentada com uma gliclazida, como a sulfunilureia mais segura, não torna um bom argumento, pois a luz das alternativas atuais como iDPP4, aGLP1 ou até iSLT2 podem ser usados nesta população

**Resposta ao comentário 11**

Os autores agradecem o comentário e oportunidade de atualizar informação.

Nas recomendações da lista europeia a gliclazida é referida como a sulfonilureia mais segura para utilizar nos doentes idosos. Apesar de atualmente existirem outras alternativas seguras, os autores consideram que apenas se pode recomendar os iDPP4, uma vez que apesar dos GLP1 serem seguros são administrados por via injectável, e, iSLT2 podem ter alguns problemas com infeções do tracto urinário.

Nas Normas de Orientação Clínica da DGS, apesar de não serem muito atuais, DPP4 são considerados uma alternativa à metformina, apenas em casos de contra-indicação às sulfonilureis.

Tendo em conta sugestão do revisor, foi atualizada a seguinte informação na lista:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **A10BB07** | **Glipizida** | Risco de hipoglicemia prolongada. | Use doses conservadoras iniciais e de manutenção.Dose inicial: 2,5 mg/d.Aumentar em 2,5-5 mg/d em intervalos de 1 a 2 semanas. | Dieta; metformina (<2 x 850 mg/d); insulina; a gliclazida é mais segura do que as restantes sulfunilureias de ação curta. os iDPP4, são também uma alternativa terapêutica. |

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B01AE07** | **Dabigatrano etexilato** | Informações limitadas sobre o uso para idosos e sobre o risco de eventos hemorrágicos nesta população; nenhum agente de reversão está disponível em caso de overdose. | Reduzir a dose para indivíduos com idade > 75 anos (150 mg/d) e CrCl 30-50 (110 mg duas vezes por dia); contraindicado se CrCl <30. |  |

**Comentário 12:** Atualmente existe terapêutica de reversão do dabigatrano: idarucizumab

**Resposta ao Comentário 12:**

Os autores agradecem o comentário e alerta para a necessidade de atualização de informação. Esta era a informação disponível na altura da publicação da lista original. Procedemos à atualização Apêndice 1:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B01AE07** | **Dabigatrano etexilato** | Informações limitadas sobre o uso para idosos e sobre o risco de eventos hemorrágicos nesta população; ~~nenhum agente de reversão está disponível em caso de overdose.~~ | Reduzir a dose para indivíduos com idade > 75 anos (150 mg/d) e CrCl 30-50 (110 mg duas vezes por dia); contraindicado se CrCl <30. |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B01AF01** | **Rivaroxabano** | Informações limitadas sobre o uso em idosos; risco de efeitos hemorrágicos; nenhum agente de reversão disponível em caso de overdose; risco de sangramento pode ser maior em casos de insuficiência renal grave. | Reduzir a dose para indivíduos com idade > 65 anos e evitar o uso em pessoas com CrCl <30 ml/min. |  |

**Comentário 13:** Atualmente existe terapêutica de reversão para rivaroxabano e apixabano: Andexanet alfa

Reduzir para q dose da rivaroxabano...

**Resposta ao Comentário 13**

Os autores agradecem o comentário e alerta para a necessidade de atualização de informação.

Esta era a informação disponível na altura da publicação da lista original. Atualmente a informação disponível é a seguinte: *Reduzir a dose de 20 mg (prevenção de TVT e tratamento da fibrilação auricular) para 15 mg/dia em doentes com clearance de creatinina abaixo 50 ml/min. Não utilizar quando a clearance de creatinina é inferior 15 ml/min.*

Consideramos que esta informação atualizada deverá constar na lista operacionalizada para Portugal, pelo que será feita a seguinte alteração ao apêncide 1:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B01**AF01 | **Rivaroxabano** | Informações limitadas sobre o uso em idosos; Risco de efeitos hemorrágicos~~; nenhum agente de reversão disponível em caso de overdose~~;o risco de sangramento pode ser maior em casos de insuficiência renal grave | ~~Reduzir a dose para indivíduos com idade > 65 anos e evitar o uso em pessoas com CrCl <30 ml/min.~~*Reduzir a dose de 20 mg (prevenção de TVT e tratamento da fibrilação auricular) para 15 mg/dia em doentes com clearance de creatinina abaixo 50 ml/min. Não utilizar quando a clearance de creatinina é inferior 15 ml/min.* |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C01BC03** | **Propafenona** | Elevado risco de interações medicamentosas.Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo de taxas produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. | Começar a dose na extremidade inferior do intervalo de dosagem e aumentar gradualmente.Uma dose oral única de 600 mg pode ser eficaz para converter fibrilação atrial de início recente em ritmo sinusal em pessoas com mais de 60 anos sem sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca. | Bloqueadores β (exceto propranolol, sotalol, labetalol). |

**Comentário 14:** Indicar qual a dose na extremidade inferior. Quando indicam FA de início recente indicar qual o tempo inf a 48h?

De acordo com as diretrizes da American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), e American Society of Cardiology (ESC) em menos de 7 dias. A gestão da anticoagulação é o mesmo da eletro-cardioversão, e o risco de eventos trombóticos é maior quando a fibrilação auricular dura mais de 48 horas.

1.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Flecainida** | Maior taxa de efeitos adversos, especialmente em idosos. Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo de taxas produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. | Ajustar a dose em casos de insuficiência renal. | Bloqueadores β (exceto propranolol, sotalol, labetalol). |

**Comentário 15:** Quando indicada a taxa refere-e a FC?

**Resposta ao Comentário 15:**

Os autores agradecem o alerta para esta imprecisão. Foi feita alteração na tabela revista.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Flecainida** | Maior taxa de efeitos adversos, especialmente em idosos. Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo ~~de taxas~~ da frequência cardíaca produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. | Ajustar a dose em casos de insuficiência renal. | Bloqueadores β (exceto propranolol, sotalol, labetalol). |

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C01BD01** | **Amiodarona** | Associado a problemas no intervalo QT e risco de provocar "*torsades de pointes*". Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo de taxas produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. | Começar a dose na extremidade inferior do intervalo de dosagem.Usar uma dose de manutenção mais baixa, p.ex. 200 mg/48 h. |  |

**Comentário 16:** Quando indicam problemas... ser mais preciso... aumento do intervalo QT. Novamente controlo de taxas.

Qual dose a iniciar... em vez extremidade inferior...pouco preciso.

**Resposta ao Comentário 16:**

Controlo das “taxas” substituído por controlo da “frequência cardíaca.”

Os autores concordam que fica mais claro identificar: “associado a problemas com o prolongamento do intervalo QT e o risco de arritmias de “*torsades pointes”*

Iniciar com a dose mais baixa do interval de dosagens, isto é 200 mg/dia

Foi feita a seguinte alteração na tabela do apêndice:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C01BD01** | **Amiodarona** | Associado a problemas com o prolongamento do intervalo QT e risco de provocar "*torsades de pointes*". Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo ~~de taxas~~ da frequência cardíaca produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. | ~~Começar a dose na extremidade inferior do intervalo de dosagem~~. Iniciar com a dose mais baixa do intervalo de dosagens (200 mg/dia)Usar uma dose de manutenção mais baixa (200 mg/48 h). |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C01BD07** | **Dronedarona** | Interações medicamentosas frequentes; intervalo QT prolongado; não recomendado em fibrilação atrial permanente; aumento da mortalidade por causas cardiovasculares. Os dados sugerem que, para a maioria dos adultos mais velhos, o controlo de taxas produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. |  |  |

**Comentário 17:** Novamente controlo de taxas.

**Resposta ao Comentário 17:**

Os autores agradecem de novo o alerta para esta imprecisão. Foi feita a alteração na tabela do Apêndice 1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C01BD07** | **Dronedarona** | Interações medicamentosas frequentes; intervalo QT prolongado; não recomendado em fibrilação atrial permanente; aumento da mortalidade por causas cardiovasculares. Os dados sugerem que, para a maioria dos adultos mais velhos, o controlo ~~de taxas~~ da frequência cardíaca produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. |  |  |

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C02AC01** | **Clonidina** | Risco de hipotensão ortostática, bradicardia, síncope, efeitos colaterais do SNC (sedação, depressão, comprometimento cognitivo). | Doses mais baixas para tratamento inicial da hipertensão; metade da dose habitual. | Outros fármacos anti-hipertensivos. Ex. IECA, ou outros grupos dependendo da comorbidade (excluindo PIMs). |

**Comentário 18:** Indicar dose de início...

**Resposta ao Comentário 18:**

Para o tratamento inicial da hipertensão, a dose de inicio pode ser: 75 μg duas vezes ao dia.

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C02AC02** | **Guanfacina** | Risco de hipotensão ortostática, bradicardia, síncope, efeitos colaterais do SNC (sedação, depressão, comprometimento cognitivo). | Dosagem cautelosa ao usar cloridrato de guanfacina de libertação imediata; começar a dosagem na extremidade inferior do intervalo. | Outros fármacos anti-hipertensivos. Ex. IECA, ou outros grupos dependendo da comorbidade (excluindo PIMs). |

**Comentário 19 :** Qual dosagem

**Resposta ao Comentário 19:**

Atualmente em Portugal só são comercializadas formas farmacêuticas de libertação prolongada. Assim, os autores consideram que essa informação deve ser retirada da tabela. Deverá começar-se com a dosagem mais baixa disponível que é 1mg.

Foi feita a seguinte alteração:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Guanfacina** | Risco de hipotensão ortostática, bradicardia, síncope, efeitos colaterais do SNC (sedação, depressão, comprometimento cognitivo). | ~~Dosagem cautelosa ao usar cloridrato de guanfacina de libertação imediata;~~ Iniciar o tratamento com a dosagem mais baixa. | Outros fármacos anti-hipertensivos. Ex. IECA, ou outros grupos dependendo da comorbidade (excluindo PIMs). |

1.

**Comentário 20:** Monoxidina e urapidilo não existem PEM

**Resposta ao comentário 20:**

A DCI do fármaco C02AC05, estava incorreta. Os autores agradecem o alerta para esta imprecisão. Foi feita alteração na tabela substituindo “Monoxidina” pela DCI correta “Moxonidina”. Foi confirmada a informação na base de dados Infomed (acesso a 10 de maio 2020) e a Moxonidina, quer o Urapidilo, têm AIM aprovada em Portugal.

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C07AA05** | **Propranolol** | Bloqueador beta-adrenérgico não seletivo; pode exacerbar ou causar depressão respiratória; possíveis efeitos adversos no SNC. | 3 doses de 20 mg por dia.Começar lentamente para idosos e pacientes com insuficiência renal.  | Depende da indicação: bloqueadores β cardioseletivos, IECA, diuréticos. |

**Comentário 21:** A posologia 3 doses 20 mg/dia não está correta.

**Resposta ao Comentário 21:**

Existem diferentes recomendações posológicas para preparações de propranolol. Na maioria dos países, recomenda-se 40 mg, 3 vezes ao dia, como dose inicial. Em outros países, recomenda-se 80 mg duas vezes ao dia. A recomendação amplamente usada (40 mg, 3 vezes ao dia foi abordada pelos geriatras do grupo Delphi da Lista original, que recomendam metade dessa dose, a que corresponde a posologia de 20 mg 3 vezes ao dia. Assim foi consenso do grupo de trabalho da lista original colocar esta informação.

No RCM do medicamento InderalR, comercializado em Portugal é referido o seguinte: “Não existem dados concretos acerca da relação entre os níveis sanguíneos e a idade dos doentes. No caso dos idosos, a dose adequada deverá ser determinada individualmente de acordo com a resposta clínica dos doentes.”

Apesar de na lista original constar a dose de 20mg, 3 x dia, tendo em conta o comentário do revisor e a informação no RCM, consideramos que essa informação pode ser retirada da tabela e não constar na lista operacionalizada para a realidade portuguesa, ficando ao critério do médico de acordo coma especificidade de cada doente.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **C07AA05** | **Propranolol** | Bloqueador beta-adrenérgico não seletivo; pode exacerbar ou causar depressão respiratória; possíveis efeitos adversos no SNC. | ~~3 doses de 20 mg por dia.~~Deverá iniciar-se com a dose mais baixa e aumentar lentamente em doentes idosos e com insuficiência renal.  | Depende da indicação: bloqueadores β cardioseletivos, IECA, diuréticos. |

1.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **M01AB01** | **Indometacina** | Elevado risco de sangramento gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que pode ser fatal; risco de perturbações do SNC. | Reduzir a dose em 25%.Usar durante o menor período possível.O risco de sangramento pode ser reduzido se combinado com inibidores da bomba de protões (usar <8 semanas, dose baixa). | Paracetamol; ibuprofeno (≤3 x 400 mg/d ou por um período inferior a uma semana); naproxeno (≤2 x 250 mg/d ou por um período inferior a uma semana). Opioides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona). |
| **M01AB05** | **Diclofenac** | Elevado risco de sangramento gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que pode ser fatal; contraindicações cardiovasculares. | 50 mg/d; começar a usar dose baixa; o risco de sangramento pode ser reduzido se combinado com inibidores da bomba de protões (usar <8 semanas, dose baixa). | Paracetamol; ibuprofeno (≤3 x 400 mg/d ou por um período inferior a uma semana); naproxeno (≤2 x 250 mg/d ou por um período inferior a uma semana). Opioides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona). |

**Comentário 22:** corrigir por Opióide em TODA A PÁGINA 13, 14, 15 16, 29

**Resposta ao Comentário 22:**

Os autores agradecem a correção. A mesma foi feita ao longo do documento.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **M01AE02** | **Naproxeno (>2 x 250 mg/d ou por um período superior a uma semana)** | Elevado risco de sangramento gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que pode ser fatal. | Reduzir a dose; começar lentamente em idosos; evitar se CrCl <30 mL/min.O risco de sangramento pode ser reduzido se combinado com inibidores da bomba de protões (usar <8 semanas, dose baixa). | Paracetamol; ibuprofeno (≤3 x 400 mg/d ou por um período inferior a uma semana); naproxeno (≤2 x 250 mg/d ou por um período inferior a uma semana). Opioides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona). |

**Comentário 23:** Indicar qual a dose

**Resposta Comentário 23:**

Recomendam-se doses ≤ 2 x 250 mg/dia, por um periodo inferior a uma semana.

1. **Indicar qual a dose de início no etoricoxib, tizanidina, ciclobenzaprina, tramadol, carbamazepina**

**Resposta ao Comentário 24:**

Na lista original, por consenso dos autores, não foram colocadas as doses de início, no entanto recomendam-se as seguintes doses:

Etoricoxib – Iniciar com 30 mg/dia

Tizanidine – Iniciar com 2mg/dia e aumentar 2 mg semanalmente

Ciclobenzaprina – Iniciar com 5mg/dia e titular lentamente até ao máximo de 5mg, 3x dia.

Tramadol - Iniciar com uma dose única de 50 mg e não exceeder a dose máxima de 300 mg.

Carbamazepina – uma vez que a carbamazepina está sujeita a um metabolism muito heterogéneo, pode apenas recomendar-se uma dose inicial baixa e titulação de acordo com os níveis séricos. Iniciar com 200mg duas vezes ao dia e ajustar a dose consoante a resposta e as concentrações séricas.

1. **Mequitzazina não existe PEM**

**Resposta ao Comentário 25:**

Foi confirmada a informação na base de dados *Infomed* (acesso a 10 de maio 2020) e a Mequitzazina tem AIM aprovada em Portugal.

“Ensaio piloto para análise da aplicabilidade da EU(7)-PIM List adaptada à realidade portuguesa

**Comentário 26**

*“Desta análise, destaca-se que 43,9% dos indivíduos da amostra toma pelo menos um medicamento do grupo dos inibidores da bomba de protões (IBP). 35,9% toma pelo menos uma benzodiazepina, incluída na lista de PIM”*

*A tabela 3 deveria ser um gráfico de queijos/barras para melhor visualização de quais os fármacos e não tornar o artigo tão pesado, tendo em conta que os fármacos se repetem no apêndice 1.*

**Resposta ao Comentário 26**

Os autores agradecem a sugestão e apresentam os resultados na forma de gráfico, conforme figura abaixo:

A tabela 3 foi eliminada do manuscrito e adicionada a figura 1.

Figura 1 - Possíveis PIM mais prevalentes na amostra em estudo

Tabela 3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **C01BD01** | **Amiodarona** | Associado a problemas no intervalo QT e risco de provocar "*torsades de pointes*". Os dados sugerem que, para a maioria dos idosos, o controlo de taxas produz um melhor equilíbrio de benefícios e danos do que o controlo do ritmo. |

**Comentário 27:**  o controlo de taxas, referem-se a controlo de frequência cardíaca? Indicar quais os problemas do QT

**Resposta ao Comentário 27**

A tabela 3 foi removida do artigo na sequência do vosso comentário 26, e substituída por uma figura.

A informação aqui referida foi atualizada na tabela revista do apêndice.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **M01AB05** | **Diclofenac** | Elevado risco de sangramento gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que pode ser fatal; contraindicações cardiovasculares. | 50 mg/d; começar a usar dose baixa; o risco de sangramento pode ser reduzido se combinado com inibidores da bomba de protões (usar <8 semanas, dose baixa). | Paracetamol; ibuprofeno (≤3 x 400 mg/d ou por um período inferior a uma semana); naproxeno (≤2 x 250 mg/d ou por um período inferior a uma semana). Opioides com menor risco de delírio (por exemplo, naloxona, morfina, oxicodona, buprenorfina, hidromorfona). | 2,9% |

**Comentário 28:** Corrigir “opioides" por Opióides

**Resposta ao Comentário 28:**

Os autores agradecem a correção. Esta correção foi feita na tabela revista.

**DISCUSSÃO**

1.

**COMENTÁRIO 29:**

 **“**Apesar de 43,9% da amostra estar a tomar inibidores da bomba de protões, não podemos concluir que estavam a tomar um PIM pois o período de administração poderia ser inferior a 8 semanas”

Deveria ser adicionado um comentário relativamente ao facto de muitas vezes de estes doentes estarem sob IBP e sem indicação fornal para o seu uso, apesar de ser inferior a 8 semanas. Indicar quais são as indicações formais para o seu uso.

**Resposta ao Comentário 29.**

**Os autores agradecem a sugestão e oportunidade de discutir esta informação tão importante.**

Foi adicionada na secção “Discussão” a seguinte informação:

No entanto, estudos recentes têm demonstrado, que os inibidores da bomba de protões são sobre utilizados e que cerca de 25-70% das prescrições não têm indicação de utilização 30. As indicações de utilização como terapêutica crónica são 31: (i) doença regurgitante (DRGE) com esofagite, (ii) DRGE sem esofagite, mas com sintomas persistentes, (iii) no esófago de Barrett; iv) na úlcera péptica com episódios recorrentes e, (v) na síndrome de Zollinger‐Ellison. Um recente estudo de meta-análise 32, concluiu que apesar de o uso de inibidores da bomba de protões ter benefícios terapêuticos a curto prazo, o seu uso prolongado está associado a eventos adversos que podem ser potencialmente graves. Nos diferentes estudos incluídos nesta meta-análise foi reportada a possível associação entre o uso de inibidores da bomba de protões e doença renal crónica, pneumonia, cancro, demência, fratura, anemia, hipomagnesiemia e alterações cardíacas. Assim, na população idosa, é ainda mais relevante um cuidado acrescido na monitorização da prescrição de inibidores da bomba de protões, e sua utilização como terapêutica crónica, pelo risco acrescido de ocorrência de eventos adversos potencialmente graves.

**Comentário 30:**

“Por outro lado, os dados disponíveis não permitiram a aplicação de todos os critérios.”

Quais critérios?

**Resposta ao Comentário 30:**

Como referido no texto do artigo, não foi possível aplicar os critérios relativos ao período de administração, um parâmetro necessário para que alguns medicamentos sejam considerados PIM, conforme identificado na tabela da lista em Apêndice. Por essa razão nos resultados colocamos sempre “possíveis PIM” e “medicamento incluídos na lista de PIM”.

**Comentário 31:** Tornaria o artigo mais completo e informativo colocar quais a indicações ditas com apropriadas, para os fármacos listados no Apêndice 1. Mais do que saber quais os fármacos inapropriados, é entender o porquê do seu uso.

**Resposta ao Cometário 31:**

Os autores agradecem o comentário. No entanto, o objetivo deste trabalho e da elaboração da lista que consta no Apêndice 1 foi operacionalizar a EU (7) – PIM List para a realidade portuguesa, como instrumento de consulta de quais os medicamentos considerados PIM na população idosa. Foi seguida a metodologia da Lista original. Dada a relevância do tema essa questão de estudo será considerada em fases seguintes do projeto APIMedOlder, financiado pela FCT, que estamos a desenvolver.

**Comentário 32:** Indicar qual a fórmula usada para a clearance neste estudo

Os dados de clearance referidos no Apendice 1 são os referenciados no MicromedexR, uma vez que tal como referido na lista original a informação utilizada para a construção da lista foi baseada no MicromedexR.

**REFERÊNCIAS**

**Comentário 33:**

Fazer uniformização das referências de acordo com Acta médica Portuguesa.

Por vezes o ano está entre parêntesis, noutras vezes no final do texto ou antes da paginação.

Tem ponto ou traço após o número de referência: ver referência 4

Entre os nomes dos autores ora tem vírgula ou tem ponto e vírgula

Erro na referência 14, tem um número antes dos nomes... corrigir

**Resposta ao Comentário 33:**

Os autores agradecem o comentário e alerta das imprecisões de referenciação bibliográfica. As referências foram uniformizadas de acordo com a Acta Medica Portuguesa.

**------ # -------------**

**Comentários Revisor B**

Os autores agradecem as sugestões feitas pelo revisor, com as quais concordam e aceitaram diretamente no texto.

**Comentário 1**

***E o valor encontrado 83,7% tomava um medicamento da lista PIM, engloba fármacos sem dados sobre o período de administração?***

**Resposta Comentário 1**

A percentagem 83,7% refere-se à percentagem total de medicamentos que estão incluídos na lista PIM, incluindo aqueles para os quais não temos dados de administração. Esta informação é discutida na secção “Discussão”.

**--------- # ----------**

**Comentários Revisor C**

***O trabalho desenvolvido é de grande relevância. Não obstante
recomendam-se as seguintes melhorias:***

Os autores agradecem as recomendações propostas que aceitaram e integraram como alterações na versão revista.

**Comentário 1**

***Melhorar o resumo e o texto no que respeita à população estudada (é
confusa a designação de ensaio piloto). Só no último parágrafo da
discussão se clarificam, parcialmente, a natureza e características da
amostra estudada.***

**Resposta Comentário 1**

Seguindo a sugestão do revisor, a designação de estudo piloto foi retirada. A designação do ponto 2 da secção dos métodos foi alterada para:

~~Ensaio piloto para análise da~~ Aplicabilidade da EU(7)-PIM List adaptada à realidade portuguesa.

Este estudo foi realizado com os dados de medicação recolhidos num estudo transversal mais alargado (Projeto MedElderly), realizado com utentes de 38 unidades de cuidados de saúde primários da região centro de Portugal. Informação mais detalhada sobre a amostra e a metodologia seguida no estudo transversal do projeto MedElderly, já está publicada e foi referenciada na secção “Métodos” (Ref. 25. Gomes D, et al. 2020. Int J Environ Res Public Health; 2020; 17, pii: E200).

Para uma melhor clarificação, a seguinte informação foi acrescentada no resumo:

A ferramenta adaptada para a realidade Portuguesa foi aplicada a uma amostra de 1089 idosos polimedicados não institucionalizados, utentes de 38 unidades de cuidados de saúde primários da região centro.

E na secção “Material e Métodos”

A recolha de dados sobre os medicamentos utilizados pela população idosa decorreu entre abril e agosto de 2019, em 38 unidades de cuidados de saúde primários da região centro.

**Comentário 2**

**Melhorar a breve discussão apresentada no resumo.**

**Resposta ao Comentário 2**

Os autores agradecem a sugestão e alteraram a discussão do abstract para:

~~A utilização da~~ *~~EU(7)-PIM~~**~~List~~* ~~como critério de identificação de PIM necessita, para alguns medicamentos, de informação sobre o tempo de utilização dos mesmos. .~~ A EU(7)-PIM *List* tem sido utilizada em vários países europeus, no entanto, a disponibilidade de fármacos no mercado é bastante diversa. Com este estudo operacionalizamos a lista europeia para a realidade portuguesa, facilitando assim a sua aplicação na prática clínica.

**Comentário 3**

**Reformatar a tabela 2 no que respeita às referências de “a-d”. A
dimensão dos caracteres na tabela é muito reduzida e no rodapé deve ser
utilizados símbolos idênticos.**

**Resposta ao Comentário 3**

A tabela foi reformatada.

**Comentário 4**

**Melhorar a conclusão incluindo recomendações pertinentes que o estudo
identifica e justifica.**

Os autores agradecem a oportunidade, e, seguindo a sugestão, foi introduzida a seguinte informação na conclusão:

A exposição da população idosa a medicamentos PIM é uma realidade, e em que se verifica essencialmente um elevado consumo de medicamentos do grupo dos IBP e do grupo das benzodiazepinas. A utilização de ferramentas de identificação de PIM, com informação sobre alternativas terapêuticas, durante a prática clínica, será certamente uma mais valia na decisão de prescrição, podendo contribuir para a desprescrição de alguns destes medicamentos, conforme orientações da Direção Geral de Saúde.

**---------------- # -------------------**