**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";
- na listagem final, as revistas consultadas deverão ser identificadas na sua forma abreviada (ex: Acta Med Port e não Acta Médica Portuguesa);
- na listagem final, a ref.ª 13 encontra-se incompleta;

- o artigo deveria ser acompanhado de um máximo de um máximo de 6 figuras/tabelas, apresentando contudo 2 Tabelas + 6 Figuras = 8 ilustrações, pelo que se requer a eliminação de duas.

**Resposta:** Todos os pontos foram retificados.

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

**Revisor A**

**Comentário 1:** não refere o esquema terapêutico anterior à PSCI;

**Resposta:** Foi adicionado na secção “Doentes e Métodos”, 2º paragrafo 1ª linha, que os doentes selecionados eram previamente tratados com múltiplas administrações diárias de insulina.

**Comentário 2:** pag 5 – não será um exagero comparar a bomba infusora a um cartão de crédito?

**Resposta:** A comparação existente era referente às dimensões de comprimento e largura de um cartão de crédito, e não de espessura. No entanto, compreende-se que esta comparação pode ser mal interpretada e considerada exagerada pelo que se opta por remover essa comparação.

**Comentário 3:** pg 6 – os bolus podem ser activados fora das refeições.

**Resposta:** Efetivamente os bólus podem ser ativados voluntariamente pelo doente em qualquer momento do dia. No texto é referido que os bólus são ativados pelo doente às refeições visto que num doente bem controlado é expectável que a administração de bólus de insulina seja apenas necessária quando o doente ingere alimentos (refeições). Optámos assim por reformular essa frase que passará a “[…] e bólus ativados pelo doente às refeições ou sempre que as glicémias o justificarem.”

**Comentário 4:** pag 9 - não seria preferível dizer - foram incluídos “os doentes “ em vez de “todos os doentes” uma vez que alguns foram excluídos.

**Resposta:** Foi realizada a correção proposta.

**Comentário 5:** pag 11 – As “principais indicações” deveria passar a “indicações” uma vez que as indicações referidas perfazem 100% dos doentes.

**Resposta:** Foi realizada a correção proposta.

**Comentário 6:** Na última linha falta acento em “indivíduo”

**Resposta:** Erro ortográfico corrigido.

**Comentário 7:** ERROS : valores referidos no texto não correspondem aos das figuras; não sei quais as implicações na estatística.

Figura 4 – peso aos 10 anos – 73,3 e no texto 76,1

Figura 5 – IMC aos 10 anos – 26,9 e no texto 28,1

Figura 6 – no tempo 0 59,3 e no texto 63,5.

**Resposta:** A discrepância observada foi corrigida. Com a introdução de gráficos de diagramas de extremos e quartis foi possível colocar a informação gráfica em mediana (mínimo – máximo) e utilizar essa informação no texto visto que o teste de Wilcoxon (utilizado para a análise estatística) utiliza valores da mediana.

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

**Revisor B:**

**Comentário 1:** As palavras-chave devem ser revistas, de forma a incluir “adults” e “long term effects” (mantendo um número máximo de 5).

**Resposta:** Optou-se por remover a palavra-chave “Múltiplas administrações diárias” e incluiu-se as palavras-chave sugeridas.

**Comentário 2:** substituir a palavra “diabético” por “pessoa com diabetes” ao longo de todo o manuscrito;

**Resposta:** Substituição realizada.

**Comentário 3:** reforçar a relevância do estudo (poucos estudos a longo prazo... sobretudo com mais de 10 anos de FU).

**Resposta:** No 8º paragrafo da introdução é referido que não existem muitos estudos sobre a eficácia da terapêutica com PSCI e é também especificado a duração de follow-up de alguns estudos estrangeiros e nacionais. Na discussão é novamente reforçado que não existem muitos estudos com um longo follow-up o que reforça a relevância do presente estudo. Por isto, crê-se que não se justifica adicionar mais informação sobre a existência de poucos estudos a longo prazo, visto que está bem estabelecido esse facto com o texto existente.

**Comentário 4:** os métodos estão apenas razoavelmente descritos - alguns pontos estão omissos, e só são conseguidos por inferência;

**Resposta:** A metodologia de tratamento de dados foi alvo de adição de informação complementar que especifica melhor como se processou a análise estatística.

**Comentário 5:**  o que acrescenta ao estudo ter dados relativamente ao peso E IMC? Porque não apenas o IMC?

**Resposta:** Devido à necessidade de se retirar duas figuras e tendo em conta que apresentar dados relativos ao peso e IMC poderá ser considerado redundante optou-se por remover os dados relativamente ao peso e manter apenas a informação relativamente ao IMC.

**Comentário 6:** seria interessante ter um grupo controlo com doentes que se mantiveram sob múltiplas administrações de insulina;

**Resposta:** Seria efetivamente interessante ter um grupo de controlo com doentes que se mantiveram sob terapêutica com MAD, no entanto, o desenho do presente estudo focou-se em observar a evolução do grupo sob PSCI ao longo do tempo em que cada indivíduo seria o seu próprio controlo (visto que se comparam os valores de HbA1c a cada instante; 0, 6M, 1A, 5A, 10A; com o valor de HbA1c pré-PSCI). Como o desenho inicial não incluiria um grupo de controlo, não dispomos de dados suficientes para que seja possível incluir essa alteração no presente estudo.

**Comentário 7:**  visto que o n para um follow up >10 anos é muito pequeno, e esse aspeto é assumido na discussão, e bem, como uma limitação à estatística inferencial, deveria ter ser definido, à partida, que só seria feito tratamento inferencial dos dados até aos 10 anos de follow up. Os restantes doentes (n=5) podem ser apresentados individualmente em tabela, p.ex., ou apenas em gráficos (conforme versão atual do artigo).

**Resposta:** Optou-se por remover o grupo de doentes com follow-up >10 anos do tratamento inferencial de dados. Os dados relativos a esse grupo de doentes foram, no entanto, mantidos apenas em gráficos sob a forma de diagrama de extremos e quartis.

**Comentário 8:** Tal como referido acima, não devem ser apresentados dados de estatística inferencial para >10 anos de follow up (p.ex. “A diferença entre a HbA1c pré-PSCI e após 15 anos não atingiu significado estatístico (9,8±4,3% vs. 7,6±0,7%; p=0,4652”); e sugiro retirar a informação relativamente à evolução do peso ao longo do tempo;

**Resposta:** Tal como referido na resposta anterior, esse grupo de doentes foi retirado do tratamento inferencial. A informação foi mantida sob a forma de gráfico e no texto é referida sob a forma de mediana (mínimo – máximo). Recordo que o valor de p foi modificado passando a ser 0,0125 devido à correção de Bonferroni. Esta alteração não interfere com os resultados obtidos.

Relativamente à evolução do peso, essa informação foi retirada tal como explicado na resposta ao comentário 6.

**Comentário 9:** seria interessante explorar a evolução do controlo glicémico de acordo com a HbA1c prévia (p.ex. < e > a 8.5%) e o motivo de colocaçao de bomba (p.ex. mau controlo vs restantes);

**Resposta:** Quase todos os doentes iniciaram BII devido a mau controlo metabólico (n=15). Posto isto, o grupo restantes seria muito reduzido e não traria vantagem como método comparativo.

**Comentário 10:** Na descrição da evolução da HbA1c no doente com >20 anos de FU, seria interessante referir outros aspectos para além da HbA1c aos 20 anos, como a HbA1c aos 6 meses e a HbA1c min atingida;

**Resposta:** Foram adicionados novos dados relativos à descrição do doente com maior tempo de follow-up, nomeadamente o valor mínimo de HbA1c (ao fim do 1º ano de PSCI) bem como referência à ligeira variação nos anos seguintes.

**Comentário 11:** A descrição da evolução do IMC também pode ser melhor explorada no texto... é importante referir o IMC aos 6 meses e 1 ano (estes sim provavelmente mais relacionados com a troca de MAI para BII e a melhoria do controlo glicémico)

**Resposta:** Ao ser retirada a informação relativa ao peso, a descrição da evolução do IMC foi melhorada.

Relativamente à discussão:

**Comentário 12:** a relevância dos resultados pode ser melhor explorada (voltar a reforçar a escassez de dados para tempos de follow up >10 anos);

**Resposta:** Já se encontra reforçado que existe uma redução significativa no tamanho da amostra após 10 anos de follow-up (Discussão, 2º paragrafo).

**Comentário 13:** as limitações estão devidamente identificadas e especificadas; salientava apenas que a taxa de complicações, nomeadamente de hipoglicemia grave, pode estar subvalorizada (por maus registos);

**Resposta:** No fim do 5º paragrafo da discussão foi adicionada uma frase que adiciona a informação proposta pelo Revisor B.

**Comentário 14:** deve tentar se justificar a diferença na redução da HbA1c relativamente aos outros estudos - HbA1c prévia mais elevada?

**Resposta:** A partir do primeiro paragrafo da discussão é possível responder a esta questão. É referido que um pior controlo metabólico prévio poderá justificar a redução acentuada da HbA1c após o início da BII. Daqui se supõe que no nosso estudo terá existido um pior controlo prévio.

**Comentário 15:** justifique a frase “Após 6 meses de terapêutica com PSCI verifica-se uma tendência ascendente da HbA1c, que vai de encontro aos resultados de outros estudos” - ao ver o gráfico, não me parece verdade (HbA1c aos 10 anos = aos 6 meses?)

**Resposta:** A frase foi reformulada de forma a explorar a variação da HbA1c obtida de forma mais minuciosa relacionando esses achados com os de outros estudos para o mesmo período (> 6 meses).

A conclusão é relevante, relecionada com os objetivos e baseada nos resultados. Não se propõe nenhuma alteração.

**Comentário 16:** Nos gráficos relativos ao peso e IMC, há valores discordantes dos referidos no texto (p.ex. “O comportamento do IMC é sobreponível à variação do peso, obtendo-se apenas uma diferença estatisticamente significativa aos 10 anos de seguimento comparativamente com o IMC prévio à PSCI (25,5±3,7kg/m2 vs. 28,1±5,3kg/m2; p=0,0057”).

**Resposta:** Os valores foram retificados e estão de acordo com os novos gráficos de diagramas de extremos e quartis.

**Comentário 17:** Deve ser acrescentado o valor de p nas figuras 2-6.

**Resposta:** o valor de p foi adicionado às figuras 1, 3 e 4.

**Comentário 18:** Relativamente à extensão do artigo, esta pode ser diminuída sem interferir com aspectos cruciais do artigo, nomeadamente atráves da remoção dos parágrafos da introdução referentes à monitorização contínua e pâncreas artificial, visto não terem qualquer relevância para o conteúdo do manuscrito; e da remoção da figura 1.

**Resposta:** Os parágrafos em questão foram removidos bem como a figura respetiva.

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

**Revisor C:**

**Comentário 1:** A sua maior limitação é o baixo tamanho amostral. Aos 15 anos após o início do tratamento para qualquer uma das variáveis estudadas, e para a variável DDTI em qualquer instante de avaliação, as baixas frequências impossibilitam mesmo a realização de testes estatísticos. Resulta daí que qualquer processo de inferência, portanto de generalização das conclusões obtidas na amostra para a população, fica comprometido. Apresenta ainda falhas ao nível da descrição estatística dos dados. Usando testes de hipóteses sobre as medianas, os autores usam sistematicamente, e incorretamente, o valor das médias e desvios-padrão para justificarem as significâncias estatísticas obtidas nesses testes (para as medianas). Isto acontece quer no texto escrito, quer nas figuras usadas.

**Resposta:** O tratamento inferencial relativo ao grupo de doentes com follow-up de 15 anos foi removido. Os dados relativos a este grupo foram mantidos nos gráficos respetivos, sem existir análise estatística sobre os mesmos. Recordo que desta forma, e devido à correção de Bonferroni, o valor de “p” será alterado para 0,0125 (o que não modifica os resultados obtidos). Os gráficos foram modificados passando a consistirem em *boxplots* capazes de representar os dados sob a forma de mediana (mínimo – máximo). O texto e gráficos foram uniformizados sendo a informação dada descrita sob a forma de mediana (mínimo – máximo).

**Comentário 2:** Notar que o facto do baixo tamanho amostral condicionar a realização de testes de hipóteses e estes constituírem a metodologia menos fina de análise de dados deste tipo, é muito limitante. Havendo um maior tamanho amostral, os autores poderiam estudar as alterações das variáveis consideradas ao longo do tempo, ajustando para fatores de confundimento conhecidos (neste caso, a idade e o sexo dos indivíduos, por exemplo, mencionados e até descritos no artigo)

**Resposta:** O tamanho da amostra é efetivamente reduzido o que complica o tratamento dos dados. Por se tratar de uma amostra reduzida crê-se que o tratamento simplificado dos dados será a melhor forma de não perder informação relevante. Seria interessante no futuro desenvolver novos estudos com uma amostragem mais elevada de forma a complementar o tratamento dos dados nomeadamente o ajuste para fatores de confundimento conhecidos.

Comentários específicos:

**Comentário 3:** Substituir todos os valores descritivos de variáveis contínuas por mediana (mínimo – máximo). Desta forma, quando usarem o teste de Wilcoxon, a informação que incluírem sobre a amostra é a que corresponde ao teste.

**Resposta:** Todos os dados foram uniformizados e passaram a ser apresentados sob a forma de mediana (mínimo – máximo).

**Comentário 4:** De acordo com (a), alterar as figuras 2, 4, 5 e 6. Estas figuras são muito redutoras e pouco descritivas. Uma vez que vão comparar medianas, este gráfico deve constar de vários diagramas de caixa e bigodes (boxplots), um em cada instante de avaliação. A informação sobre o tamanho amostral é fundamental e não deve ser excluída. Sugiro indicação por baixo dos valores do tempo, numa 2ª linha horizontal.

 Eixo dos xx’s: usar se possível espaçamento proporcional à diferença entre os valores

**Resposta:** As figuras descritas foram modificadas e passaram a consistir em *boxplots*. O tamanho amostral foi indicado por baixo dos valores tempo e foi ainda adicionado aos gráficos o valor de “p” nas situações em que seria indicado. Infelizmente, não foi possível usar espaçamento proporcional à diferença entre os valores no eixo dos xx’s.

**Comentário 5:** Linhas 36 a 38: usar frequências absolutas; por exemplo, 5% corresponde a 1 indivíduo.

**Resposta:** Todo o texto foi uniformizado de forma a variáveis categóricas serem apresentadas sob a forma de frequência absoluta (relativa, %).

**Comentário 6:** linha 187: o método de correção de Bonferroni define um nível de significância a considerar em cada comparação de acordo com o número de comparações efetuadas no total. Descrever a metodologia dessa forma

**Resposta:** Foi descrita a metodologia desta forma.

**Comentário 7:** linha 189: por usarem o teste de Wilcoxon em amostras emparelhadas, os autores devem descrever as variáveis contínuas como mediana (mínimo – máximo). As variáveis categóricas são descritas usando frequências absolutas (relativas, em %).

**Resposta:** As descrições das variáveis contínuas passaram a estar uniformemente descritas como mediana (mínimo – máximo) e as variáveis categóricas como frequências absolutas (relativas, %).

**Comentário 8:** Linha 200: “Quinze doentes (75%) iniciaram PSCI há mais de 10 anos” – alterar a redação pois todos os doentes iniciaram PSCI há mais de 10 anos.

**Resposta:** Esta frase foi eliminada poisverificou-se que não acrescentava informação útil ao artigo.

**Comentário 9:** Gralhas: linha 42 – “verificou-se”; linha 117 – “unidas”

**Resposta:** As gralhas foram devidamente corrigidas

**Comentário 10:** Por vezes usam 3 casas decimais e noutras situações 4 casas decimais, para a descrição de valores. Uniformizar para 3. Sempre que o valor for inferior a 0, 001, usar “<0,001”.

**Resposta:** Como o valor de “p” passou a ser 0,0125, optou-se por uniformizar todos os dados passando estes a conter 4 casas decimais. Sempre que o valor foi inferior a 0,0125, foi usado “<0,0125”.

**Comentário 11:** Eliminar todas as referências a testes estatísticos que usem os dados correspondentes a 15 anos após a terapêutica (por exemplo, linhas 207 e 208). Nessa situação, os tamanhos amostrais foram de 4 ou 5, dependendo da variável, e não podem, por isso, efetuar um teste de hipóteses.

**Resposta:** Esta alteração foi efetuada tendo em conta as alterações previamente descritas.

**Comentário 12:** Linhas 242-244: retirar a frase; após 6 meses, não há qualquer tendência nas observações ao longo do tempo

**Resposta:** A frase foi reformulada de forma a explorar a variação da HbA1c obtida de forma mais minuciosa relacionando esses achados com os de outros estudos para o mesmo período (> 6 meses).