As sugestões feitas por este revisor estão incluídas no texto principal a azul claro, bem como as respostas no presente documento.

Revisor D:

Comentário geral: De uma forma geral, penso que o artigo está bem
estruturado. No entanto, penso que necessita de ser revisto porque existem
algumas inconsistências ao longo do texto mas também porque a análise
estatística realizada é pobre. Desta forma, sugiro que os autores revejam
metodologias de análise estatística para “small data” as quais podem
enriquecer o trabalho.

Os autores muito agradecem os comentários e sugestões do revisor.

Comentários específicos:

Introduction

Não está claro na introdução a importância deste problema, ou seja,
seria interessante ter uma perspectiva de quantas crianças são afectadas
por esta doença. Qual a prevalência da doença? É importante ter uma
noção da dimensão do problema até para contextualizar o número de
observações que obtiveram. 🡪 Considerámos muito pertinente este comentário, pelo que adicionamos esta informação na introdução.

Materials and methods

No abstracté dito que os dados foram retirados entre Janeiro 2007 e
Fevereiro 2018 mas nesta secção é dito que foram retirados dados até
Janeiro 2018. Seria importante logo nesta parte explicar o porquê dos 3
meses. Só mais em baixo é que se percebe e seria importante que essa
contextualização estivesse logo no início. 🡪 De facto, existia uma gralha na parte das datas, a qual foi corrigida. Adicionámos informação relativa aos períodos da dieta logo na introdução, de forma a clarificar esta questão.

 Statistical analysis

Os autores dizem que fizeram uma análise estatística. Primeiro seria
importante dizer que não foi efectuada nenhuma análise estatística. O que
se fez foi uma estatística descritiva dos dados. 🡪 Estamos de acordo com o revisor, pelo que efetuámos modificações neste parágrafo.

Segundo, não percebo porque é que para variáveis “non-normal” é
apenas reportado a mediana e o IQR. Porque não é reportado o
desvio-padrão nem a média? Existem outliers? A razão para reportar a
mediana e o IQR não se pode basear apenas na não normalidade da
distribuição das variáveis. 🡪 Tendo em conta o número de indivíduos fica apenas uma análise descritiva. Não existem *outliers*.

Results

De acordo com a metodologia a idade máxima deveria ser 18 anos mas nesta
secção dizem que é 19 anos. É comparável dois doentes em que um inicia
o tratamento em “outpatient” e outro em “inpatient”? Talvez seja
importante esclarecer este ponto. 🡪Procedemos à correção da questão das idades. São comparáveis pois a implementação da dieta é da mesma forma, são no entanto pais que já têm conhecimentos sobre a dieta que iniciam fora do hospital.

Quanto à análise da eficácia (Tabela 2), porque não fazer uma análise
estatística de diferenças de médias dentro do grupo e entre grupos (se
fizer sentido em termos clínicos)?  🡪 Consideramos que o tamanho da amostra é pequeno para tal.

Não percebo a análise realizada na Tabela 3. Em termos estatísticos, esta
análise não faz muito sentido uma vez que só se tem uma observação por
categoria. Além de não ser representativo nenhuma conclusão de pode tirar
da análise (não há comparador). A análise poderá fazer sentido em
termos clínicos mas se assim for isso deverá estar explicitado. 🡪 Queremos sublinhar o fato de ser uma tabela cujo objetivo é representar o resultado em doentes com alterações genéticas específicas, tendo importância pela raridade de tais descrições.

Relativamente às variáveis subjectivas, estas podem criar algum viés na
análise. Sugestão: verificar para doentes com o mesmo médico a
classificação destas variáveis de forma a controlar para possíveis
viéses. 🡪 Os doentes são avaliados sempre pelo mesmo médico, em raras situações pelo outro médico da equipa (equipa pediátrica de Metabólicas com 2 elementos).

Discussão

Ao longo da discussão os autores vão fazendo comparações dos seus
resultados com outros estudos. No entanto, seria importante perceber se é
tudo comparável (o protocolo é o mesmo? Será que apesar de chegarem a
percentagens semelhantes o protocolo é diferente o que cria um viés na
comparação?) 🡪 Os protocolos mais recentes a nível internacional são parecidos, alias, os vários centros reportam a sua conduta ao grupo do Dr. Kossof. Além disso fizemos uma leitura dos métodos de cada estudo

Por último, é feita uma comparação com um estudo português já
publicado sobre esta temática. Seria importante os autores esclarecerem a
“originalidade” deste artigo. O que traz de novo face ao que existe? É
importante ter evidência científica para os diferentes protocolos? Quais
as principais diferenças que nos possam levar a pensar que os resultados
seriam diferentes? 🡪 O artigo tem 10 anos de diferença, já não se faz o período de jejum inicial que antes se fazia, acrescentamos a parte das alterações genéticas, ou seja, acrescentamos dados em relação à etiologia. É necessário reportar mais dados no que toca a este tipo de patologia, de forma a aumentar a evidência que apoia o uso desta terapêutica.

Adicionalmente, penso que como limitação deveriam acrescentar o facto de
existirem duas variáveis subjectivas as quais podem trazer alguma viés à
análise. 🡪 Procedemos à alteração sugerida pelo revisor.