Resposta aos revisores e editor

Gostaríamos de começar por agradecer as sugestões relevantes enviadas pelos Revisores que consideramos com a maior atenção. Assim, passamos a expor:

Artigo "GJB2 – Frequency of the less common variants in Portuguese samples"

#13781

**Revisor A comentário 1:**

No abstract, corrigir “MATERIALS E METHODS”

**Resposta:**

Corrigido. [realce verde no manuscrito]

**Revisor B comentário 1:**

Keywords: I find it a little strange that the term GJB2 does not appear in the keywords.

**Resposta:**

In the new version of the manuscript, we included the term “GJB2 protein, human” - a Supplementary Concept of the MeSH terminology. In order to respect the maximum limit of 5 keywords, the term “deafness” was excluded. We chose to maintain the term “connexin 26” because it is a MeSH Heading.

[alteration highlighted in yellow in the manuscript]

«Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa: c) Palavras-chave (Keywords). Um máximo de 5 Keywords em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), http://www.nlm.nih. gov/mesh/MBrowser.html, devem seguir-se ao resumo.»

**Revisor B comentário 2:**

Statistical analysis and Results: 1) It would be important to say something about choosing the Fisher test over the chi-square test.

**Resposta:**

We added the highlighted commentary: «Differences in the allelic frequencies between the G21 and the SNHL groups were tested by Fisher’s exact test, as expected values in some cells of the contingency table were below 5 and the sample size was small. »

[alteration highlighted in yellow in the manuscript]

**Revisor B comentário 3:**

Statistical analysis and Results: 2) It would also be important to indicate in each comparison which test was used.

**Resposta:**

We clarified that information in the “Methods” section and also in Table 1.

[alterations highlighted in yellow in the manuscript]

**Revisor B comentário 4:**

Results - Frequency of the less common variants in the G21 group: “1.94%” should be replaced by “1.96%” and “0.27%” by “0.28%”.

**Resposta:**

Replace 1.94% by 1.96% - This suggestion relies on the fact that a carrier rate of 1 in 51 corresponds to 1.96%. However, the carrier rate of 1 in 51 is actually an approximation of the proportion of 7 in 360 (which equals 1.94%). In fact, for the sake of making the different variants’ carrier rates easily comparable, we chose to present them all in the format “1 in …”, hence the approximation. Under these circumstances, instead of replacing 1.94% (the most rigorous percentage) for 1.96%, we clarified that 1 in 51 is an approximated carrier rate.

Replace 0.27% by 0.28% - This was actually an error, which was corrected in the new version.

[alterations highlighted in yellow in the manuscript]

**Revisor E comentário 1:**

Recomendaria aos autores que clarificassem ao longo do artigo os critérios utilizados para definição de "normal audition", "profound" "severe", "mild" and "moderate" o que poderia, eventualmente, permitir correlações genótipo-fenótipo.

**Resposta:**

Procedemos à clarificação dos critérios nos parágrafos relativos à variante p.Ans206Ser (em que a correlação genótipo-fenótipo é relevante) bem como nas legendas da tabela 2 e da figura 1. Ademais, os critérios de classificação estão descritos na secção “Material and Methods”: «The severity of SNHL was classified by the pure tone average (PTA) of 0.5, 1, 2 and 4 kHz thresholds: PTA<20 dB was defined as normal hearing, 21-40 dB as mild SNHL, 41-70 dB as moderate SNHL, 71-95 dB as severe SNHL and PTA>95 dB as profound SNHL.».

[alterações em realçadas a azul no manuscrito]

**Editor nota 1:**

Com o objectivo de optimizar a legibilidade do seu artigo e assim incrementar potencialmente as citações do mesmo, recomendamos que os conteúdos redigidos em inglês sejam revistos por um "native speaker", tradutor qualificado ou empresa especializada em serviços de "language polishing".

**Resposta:**

Foram corrigidos erros ortográficos/gramaticais/sintácticos e realizadas algumas alterações nesse sentido. [visualizáveis através do registo de alterações do Word]

**Editor nota 2:**

O resumo e o abstract deverão reflectir fielmente a estrutura do artigo, pelo que é necessário que incluam um parágrafo independente relativo à secção "Discussão".

**Resposta:**

O “abstract” foi modificado por forma a incluir “discussão” respeitando o limite de palavras.

**Editor nota 3:**

O resumo e o abstract não deverão incluir abreviaturas.

**Resposta:**

As abreviaturas foram retiradas.

**Editor nota 4:**

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:**

Acrescentamos a indicação de aprovação pela comissão de ética no fim da secção “Material e Métodos”:

«Ethics

All phases of the study complied with the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects expressed in the Declaration of Helsinki (World Medical Association, 2013). The study was approved by the Centro Hospitalar Universitário de São João Ethics Committee and a signed informed consent according to the Declaration of Helsinki was obtained of all participants.»

[alteração realçada a cinzento no manuscrito]

**Editor nota 5:**

Os profissionais identificados na secção Agradecimentos/Acknowledgements”, contribuíram de alguma forma para o estudo, mas não tiveram peso de autoria, deverão apresentar autorização escrita para que se possam publicar os seus nomes. Estas autorizações deverão ser carregadas na nossa plataforma electrónica pelo autor correspondente, sob o formato de Documento Suplementar.

**Resposta:**

O ficheiro já foi carregado nos Documentos Suplementares, sob a identificação de “Autorização para menção nos agradecimentos”.

**Editor nota 6:**

Na listagem final de referências, as revistas consultadas deverão ser identificadas na sua forma abreviada (ex: Acta Med Port e não Acta Médica Portuguesa).

**Resposta:**

Corrigido. [alterações realçadas a cinzento no manuscrito]