**Resposta aos revisores do manuscrito:** **HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO SARS-CoV-2 VACCINES: CURRENT EVIDENCE AND PERSPECTIVES**

Agradecemos as revisões e comentários, que se mostraram muito úteis para o manuscrito. Todos os comentários foram analisados cuidadosamente e realizadas as respetivas correções. As alterações encontram-se assinaladas no documento, a azul. As respostas aos comentários encontram-se neste documento. Os conteúdos foram revistos em inglês britânico por um tradutor qualificado, “native speaker".

**Revisor B:**

**Comentário 1:** O artigo não cumpre as normas de submissão para artigo de Perspetiva excedendo o máximo de 1200 palavras e as 10 referências bibliográficas. Também não se trata de uma revisão sistemática que cumpra as PRISMA guidelines, pelo que não pode ser submetido como Artigo Original.

Resposta:O artigo foi redigido como uma Revisão Narrativa, cumprindo as normas de publicação de Artigo de Revisão. Por essa razão, o limite de caracteres definido foi 3500 palavras de texto e 50-75 referências permitidas. Foi seguido o exemplo de outros artigos publicados recentemente na Acta Médica Portuguesa (Relvas M. et al. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19: A Narrative Review. Acta Med Port 2021 Feb;34(2):128-136. https://doi.org/10.20344/amp.14574 ou Peres D, et al. Respiratory and Facial Protection: Current Perspectives in the Context of the COVID-19 Pandemic, Acta Med Port 2020 Sep;33(9):583-592).

Os autores entendem que o título ao conter o termo "Perspectives” induziu em erro ao tipo de formato de para Artigo de Perspectiva. Deste modo, o título foi modificado para: "Hypersensitivity Reactions to Vaccines: Current Evidence and Standards for SARS-CoV-2 Vaccines".

**Comentário 2:** Keywords: devem ser termos MeSH. “Adverse events and immunization”,

“Hypersensitivity reactions”, “Vaccine allergy” não são termos MeSH; Sugere-se “Adverse events”, “Hypersensitivity”, “Vaccines”.

Resposta:Foram alterados os termos como sugerido para “Allergy; COVID-19 Vaccines; Hypersensitivity; SARS-CoV-2; Vaccine.” Todos eles constam no *Medical Subject Headings*.

**Comentário 3:** Relevância: O artigo é bastante relevante e útil à pratica clínica.

Resposta: Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 4:** Originalidade: Apesar de não ser inteiramente original face à literatura existente, existe ainda escassa bibliografia sobre o tema.

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 4:** Má conduta: Não foi encontrado plágio, imprecisão de dados, fraude, viés ou duplicação de publicação.

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 5:** Título: é informativo, curto e reflete o conteúdo.

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 6:** Resumo: adequado.

Resposta:Agradececemos o comentário do revisor.

**Comentário 7:** Introdução: justifica a relevância do manuscrito

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 8:** Discussão:

**-** Página 4 – “Given the importance of the vaccines to control the pandemic.” (retirar the)

**-** Página 5 – “An adverse event following immunization (AEFI) is any untoward medical event that occurs during or following immunization. It may be any undesirable or unintentional sign or symptom, abnormal laboratory finding or disease.“

(faltam referências bibliográficas).

- Página 6 – “The classification of HSRs to vaccines is based on the timing of the reaction (immediate or delayed), clinical extension (local or systemic) and their mechanisms 1,10.”

(referências depois do fim da frase).

Resposta:Agradecemos as correções e sugestões. Foram realizadas as alterações sugeridas, adicionadas referências e corrigido o erro de introdução.

**Comentário 9:** No global é um artigo demasiado extenso.

Sugere-se a integração do ponto 2 e 2.1 na introdução, mantendo a explicação das categorias de efeitos adversos e o aumento das reações de ansiedade e stress relacionadas com a vacinação em situações de vacinação em massa.

Sugere-se a integração do ponto 2.2 e 2.3 no ponto 3.1.

Resposta: Agradecemos o comentário. O manuscrito foi encurtado. Foram retirados os conteúdos por vezes pouco objetivos e mantidos os aspetos que os autores pensam ser fundamentais para a compreensão, identificação e abordagem de reações de hipersensibilidade a vacinas SARS-CoV-2. Além do ajuste no próprio conteúdo, a revisão por um tradutor de inglês qualificado e "native speaker", reduziu a extensão do manuscrito tornando-o mais sucinto.

Relativamente á integração do ponto 2 e 2.1 na introdução, os autores consideram que a classificação genérica e conceitos-chave das reações adversas e de hipersensibilidade às vacinas merece o destaque que foi atribuído, não devendo ser incluídos na introdução.

Da experiência adquirida até ao momento pelos autores durante a vigilância da imunização e triagem de utentes com história de hipersensibilidade, é notória a dificuldade na classificação das reações adversas à vacinação. Um dos principais objetivos dos autores ao redigirem o manuscrito foi clarificar e desmitificar as reações de hipersensibilidade.

A incorreta classificação tem-se revelado uma das principais dificuldades da farmacovigilância, e será um dos principais motivos de recusa voluntária à vacinação.
Adicionalmente, por tratar-se de vacinas recentes, poderão ocorrer reações de hipersensibilidade ainda não reportadas, justificando o foco dos autores nas possíveis reações de hipersensibilidade e não apenas nas reportadas até ao momento.

Por estes motivos, os autores optaram por manter o destaque da classificação genérica e alguns conceitos-chave das reações adversas e de hipersensibilidade às vacinas.

1. Relativamente à integração dos ponto 2.2 e 2.3 no ponto 3.1.: Com o encurtamento do artigo, os autores optaram por manter os vários pontos, considerando que dessa forma, organiza e facilita a leitura do manuscrito.

**Comentário 10:** Conclusão: pouco adequada ao artigo. Sugere-se que inclua:

- os principais alergénios das 3 vacinas (polyethylene glycol, polysorbate 80, aluminium hydroxide, tromethamine);

- a maioria das reações de hipersensibilidade à vacina são do tipo I e com manifestações clinicas em média ao fim de 6 minutos;

- a existência de reação de hipersensibilidade prévia ligeira a estes excipientes implica a supervisão de apenas 30 minutos após administração;

- a existência de reação de hipersensibilidade moderada a grave prévia a estes excipientes implica aconselhamento prévio de imunoalergologista.

Resposta:Agradecemos os comentários e sugestões. A conclusão foi modificada. Foram incluídos os respetivos pontos-chave sugeridos.

**Comentário 10:** Referências: em número excessivo – máximo 10.

Resposta: Agradecemos o comentário. O artigo foi redigido como uma Revisão Narrativa, cumprindo as normas de publicação para Artigo de Revisão. Por essa razão, o limite definido de referências foi 50-75.

**Comentário 11:** Tabelas: mensagem clara, bem identificadas e legíveis, sem uso de abreviaturas ou acrónimos.

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor.

**Comentário 12:** Extensão: o manuscrito deve ser encurtado, sendo possível fazê-lo sem eliminar aspectos fundamentais.

Resposta: Agradecemos a sugestão. O manuscrito foi encurtado. Além dos ajustes no próprio conteúdo, a revisão por um tradutor de inglês qualificado e "native speaker", reduziu a extensão do manuscrito tornando-o mais sucinto.

**Revisor C:**

**Comentário 1**:

ABSTRACT: The last sentence: to previous vaccines (not to the other previous vaccines).

1. INTRODUCTION

- motivated its development in record time in record time.2 (in stead of made it develop in record time.2).

- on possible HSRs and their incidence (their instead of its).

- distinguishing them from the others adverse events following immunization (AEFI) (remove the).

2. ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION

- An adverse event following immunization (AEFI) – this abbreviation was already referred in the previous paragraph.

- The World Health Organization6 and the Council for International Organizations of Medical Sciences7 (missing the).

- They may manifest before, during, or after the immunization.4,6 (remove the).

- Anaphylaxis is a rare life-threatening reaction with a rapid onset that involves multiple organs and systems passible of progressing rapidly (not progress).

2.2 ANAPHYLAXIS/ANAPHYLACTOID REACTIONS TO COVID-19 VACCINES

(reactions in plural).

- Data from the COVID-19 vaccines approved in Europe (missing in).

- COVID-19 vaccines it is estimated at 2 to 8.5 times higher.21-23 (missing it).

- U.K.-Medicines and Healthcare Products Regulatory agency (not agencie).

2.3 POSSIBLE ALLERGENIC COMPONENTS

- 4th paragraph: It forms part (capital I).

- 4th and 5th paragraph: of a high level of suspicion (not an).

- a history (not an).

- Clinical manifestations range (not ranges).

- Influenza vaccines which contain equivalent (not contains).

- Also, as referred with PEG (with not to).

3.1 PRE-VACCINATION

- anti-histamines not anti-histaminics.

- vaccination can proceed followed by a 30-minute observational period. (not within ).

- and followed by a 30 minute to 1 hour observational period (not within and 30 minute not minutes).

- The majority of patients with confirmed anaphylaxis to mRNA vaccines (not vaccine).

3.2 POST-FIRST DOSE VACCINATION

- COVID-19 (missing hypen).

- In these cases (not In this cases)…. vaccination is recommended in a setting with full resuscitation facilities (in stead of it advised).

CONCLUSION

- is crucial for safe immunization (for and not to a ).

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor. Foi alterada a ortografia em conformidade com a sugerida.

**Revisor D:**

**Comentário 1:** Um bom artigo de revisão sobre efeitos adversos das vacinas no geral. Relevante, mas demasiado extenso e por vezes pouco objetivo, perdendo-se com considerandos que pouco ou nada acrescentam ao objetivo principal do artigo espelhado no título.

Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. O manuscrito foi encurtado. Foram retirados os conteúdos por vezes pouco objetivos e mantidos os aspetos que os autores pensam ser fundamentais para a compreensão, identificação e abordagem de reações de hipersensibilidade a vacinas SARS-CoV-2. Além do ajuste no próprio conteúdo, a revisão por um tradutor de inglês qualificado e "native speaker", reduziu a extensão do manuscrito tornando-o mais sucinto.

**Comentário 2:** O título sugere um foco nas vacinas contra SARS-CoV-2, mas o corpo do artigo é desproporcionado a favor do geral e não do particular (neste caso vacinas contra SARS-CoV-2). Há dados publicados relevantes, que são referidos, mas pouco desenvolvidos. As conclusões são uma vez mais bastante genéricas e não dão resposta à mensagem sugerida pelo título do artigo. A tabela 2 pode ser encurtada na lista de "excipientes" mantendo, apenas, os relevantes para efeitos adversos.

O artigo pode ser encurtado na informação genérica e acrescentada informação específica sobre reações adversas às vacinas contra SARS-CoV-2, sem perder a informação chave. Em alternativa, alterar o título para algo mais genérico sobre efeitos adversos às vacinas. Penso que deve ser publicado com alterações.

Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. Da experiência adquirida até ao momento pelos autores durante a vigilância da imunização e triagem de doentes com história de hipersensibilidade, é notória a dificuldade na classificação das reações adversas à vacinação, especialmente as de hipersensibilidade. Um dos principais objetivos dos autores ao redigirem o manuscrito foi clarificar e desmitificar essas reações e os indivíduos em risco.

A incorreta classificação das reações tem-se revelado uma das principais dificuldades da farmacovigilância, e será um dos principais motivos de recusa voluntária à vacinação. O mesmo se aplica a futuras vacinas aprovadas, inclusive com diferentes mecanismos (DNA), diminuindo o risco de desatualização do manuscrito.

Adicionalmente, por tratarem-se de vacinas recentes, poderão ocorrer reações de hipersensibilidade ainda não reportadas, justificando o foco dos autores nas possíveis reações de hipersensibilidade e não apenas nas reportadas até ao momento.

O mesmo se aplica ao detalhe atribuído aos possíveis componentes alergénicos das vacinas COVID-19. Os dados disponíveis são escassos. A descrição da hipersensibilidade a estes componentes pode auxiliar os clínicos na avaliação do risco e na referenciação dos indivíduos com suspeita de hipersensibilidade aos componentes à especialidade de Imunoalergologia.

Por estes motivos, os autores optaram por construir um manuscrito mais generalista.

Como sugerido pelo revisor, o título foi alterado de forma a adequar-se ao conteúdo do corpo.

A conclusão foi modificada. Foram adicionados pontos específicos e menos genéricos.

Relativamente á tabela 2, os autores consideram ser oportuna a sua extensão. Do ponto de vista imunoalergológico, a lista detalhada dos excipientes é crucial para uma correta abordagem. Na teoria, qualquer excipiente poderá desencadear reações de hipersensibilidade. Encontram-se destacados os excipientes atualmente identificados como possíveis alergénios, no entanto, outros poderão ser alergénios ocultos.
Segundo o conhecimento dos autores, não se encontra na literatura nenhum artigo que compile todos os dados disponíveis sobre os excipientes das vacinas COVID-19. Os autores consideram que manter a extensão da tabela será também uma forma otimizar a legibilidade do artigo e assim incrementar potencialmente as citações do mesmo.

**Revisor E/Corpo Editorial:**

**Comentário 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: Agradecemos o comentário do revisor. Os conteúdos foram revistos em inglês britânico por um tradutor qualificado.

**Comentário 2:**  Agradecemos revisão do limite de palavras e de referências permitidos para os artigos de Perspectiva;

Resposta:Agradecemos o comentário do revisor. O artigo foi redigido como uma Revisão Narrativa, cumprindo as normas de publicação para Artigo de Revisão. Por essa razão, o limite de caracteres definido foi 3500 palavras de texto e 50-75 referências permitidas. Foi seguido o exemplo de outros artigos publicados recentemente na Acta Médica Portuguesa (por exemplo: Relvas M. et al. Cutaneous Manifestations Associated with COVID-19: A Narrative Review. Acta Med Port 2021 Feb;34(2):128-136. <https://doi.org/10.20344/amp.14574> ou Peres D, et al. Respiratory and Facial Protection: Current Perspectives in the Context of the COVID-19 Pandemic, Acta Med Port 2020 Sep;33(9):583-592).

Os autores entendem que o título ao conter o termo "Perspectives” induziu em erro ao tipo de formato de para Artigo de Perspectiva. Por essa razão, o título foi alterado para: "Hypersensitivity Reactions to Vaccines: Current Evidence and Standards for SARS-CoV-2 Vaccines".

**Comentário 3:** desejarão os autores pronunciarem-se também sobre os problemas suspeitos actuais da vacina da Astra Zeneca, apesar da situação se encontrar ainda sob investigação?

Resposta: Agradecemos o comentário do revisor. Os problemas suspeitos atuais da vacina da AstraZeneca, nomeadamente eventos tromboembólicos são referidos no manuscrito como “Serious adverse events ”. São eventos raros e provavelmente sem relação causal com a vacinação. Na opinião dos autores, são necessários dados adicionais para uma pronunciação específica.

Foram dados exemplos de “Serious adverse events ” nos ensaios da Moderna®. Aos exemplos dados foi adicionado “eventos tromboembólicos” após a vacina Astra Zeneca® e respetiva referência.

**Comentário 4:** Mesmo sendo uma revisão narrativa, o artigo deve incluir uma breve secção de métodos;

Resposta:Agradecemos a correção do revisor. Foi adicionado ao corpo do artigo a secção “**Material and Methods”.**

**Comentário 5:**  Os autores deverão ter presente que as cinco Keywords em inglês deverão utilizar a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), [http://www.nlm.nih](http://www.nlm.nih/). gov/mesh/MBrowser.html;

Resposta: Agradecemos as correções do revisor. Foram alterados os termos para “Allergy; COVID-19 Vaccines; Hypersensitivity; SARS-CoV-2; Vaccine.” Desta forma, todos constam no Medical Subject Headings.

**Comentário 6:** As abreviaturas deverão ser enunciadas por extenso na primeira vez que sejam referidas no corpo do manuscrito [ex: advanced maternal age (AMA)] e não em nota de rodapé, no abstract/resumo, ou em listagem de abreviaturas.

Resposta: Agradecemos as correções do revisor. Foi retirada a lista de abreviaturas e confirmado que todas as abreviaturas foram enunciadas por extenso na primeira vez referidas.