**Resposta às Sugestões dos Revisores para o Artigo:**

Vacinação Contra Infeções por *Streptococcus pneumoniae* em Crianças e Adolescentes de Alto Risco para Doença Invasiva Pneumocócica

*Streptococcus pneumoniae* Vaccination in Children and Adolescents at High Risk of Invasive Pneumococcal Disease

Os autores agradecem aos editores e aos revisores pela revisão cuidadosa e pertinente do manuscrito. Consideramos que os comentários e sugestões foram fundamentais para uma melhoria significativa do mesmo.

**REVISOR A**

**A1**

Comentário: Objectivos “… alguns dos comentários na respectiva secção, porventura especulativos, deveriam ou ser evitados ou serem incluídos como objectivos secundários, a avaliar pelos autores.”

Resposta: Os objetivos foram agora claramente separados na introdução, de modo a refletir os objetivos iniciais do estudo. Assim a frase foi substituída por: “O objetivo principal do nosso estudo foi determinar o cumprimento da vacinação contra a infeção por *Streptococcus pneumoniae* na população pediátrica de alto risco para DIP, seguida em consulta externa de um hospital de nível 3, de acordo com as recomendações da DGS. Como objetivos secundários avaliamos se existiam diferenças no cumprimento vacinal nos diferentes escalões etários, grupos nosológicos e tipo de consulta frequentado pelos doentes.

**A2**

Comentário: Metodologia “... está globalmente explícita e de acordo com os objectivos propostos pelos autores. Está vago no entanto se o(s) autores tiveram contacto directo com as crianças alvo do estudo ou não.”

Resposta: O texto foi reformulado de forma a esclarecer este ponto. “Após obtenção de consentimento informado dos pais ou outros responsáveis legais ou dos adolescentes maiores de 16 anos, os autores ou, a seu pedido, os médicos assistentes dos doentes, consultaram o Boletim Individual de Saúde. Quando este não estava acessível para consulta, os médicos assistentes acederam ao registo da vacinação no processo informático dos Cuidados de Saúde Primários, usando a Plataforma de Dados da Saúde (PDS®).

**A3**

Comentário: “Relativamente ao consentimento/assentimento informado sugere-se queos autores ponderem se em vez de cuidadores e dada a realidade habitual não seria preferível incluir “pais ou outros responsáveis legais”.”

Resposta: o texto foi revisto conforme a sugestão.

**A4**

Comentário: “Relativamente aos adolescentes com idades superiores a 16 anos, os autores assumem que só a eles solicitaram o consentimento. Efectivamente embora neste grupo e para procedimentos de baixo risco como o do presente estudo, o consentimento dos pais/responsáveis não seja exigido, não está claro se esta cláusula ficou clara na submissão à ética. Por outro lado presume-se o assentimento ou compreensão para o estudo por parte das crianças com idades inferiores e dos pais/responsáveis em idades superiores. Estes factores são ainda mais relevantes pela consulta das plataformas individuais de saúde. No entanto a tabela 2 sugere que o nº de crianças acima de 16 anos não seja grande (ou até inexistente), pelo que se sugere que os autores revejam e reformulem.”

Resposta: O presente estudo foi avaliado e aprovado por uma Comissão de Ética independente, fazendo cumprir as normas internacionais e nacionais em investigação clínica. O consentimento informado foi realizado em conformidade com a Norma número 015/2013 da Direcção-Geral da Saúde e outros documentos legais em vigor. Foram enviados à Comissão de Ética ambos os modelos de esclarecimentos para consentimento informado, consoante a idade. No estudo, 3 das 12 crianças de idade igual ou superior a 16 anos foram consideradas como não tendo discernimento necessário para consentir o estudo pelo que, nestes casos, o consentimento foi pedido ao progenitor. Esta situação foi devidamente acautelada durante o todo o processo de recrutamento.

O texto foi modificado, para melhor esclarecimento do leitor: “Foi obtido o consentimento dos tutores legais, ou dos adolescentes com 16 ou mais anos de idade com o discernimento necessário para avaliar o sentido e objetivos do estudo, bem como o assentimento quando adequado”

**A5**

Comentário: “Sugere-se: substituir base de dados por registos.”

Resposta: A frase foi substituida por “Registamos os dados de forma anonimizada e…”

**A6**

Comentário: “Substituir toma vacinal por dose de vacina.”

Resposta: A substituição foi feita ao longo do texto.

**A7**

Comentário: Na discussão “Sugere-se substituir  “nosso país” por Portugal”

Resposta: Foi efetuada a substituição

**A8**

Comentário: “Substituir “crianças e adolescentes” por “crianças” (todo o ser humanos com idades inferiores a 18 anos). Aliás esta mesma terminologia é logo de seguida referida pelos aa.”

Resposta: De facto o artigo 1.º da Convenção sobre os Direitos da Criança define criança como todo o ser humano até à idade de 18 anos, salvo se atingir a maioridade mais cedo, de acordo com a legislação de cada país, pelo que o termo se aplica a Portugal. Contudo na literatura médica é muito frequente frisar esta separação, pelo que entendemos que a sua menção no título torna mais clara qual a população abrangida, tanto mais que na própria circular normativa da DGS esta diferença é realçada. Foi efetuada a substituição no restante texto.

**A9**

Comentário: “os autores referem aqui pela primeira vez a distinção entre crianças com competência e incompetência imunológica, justificando alguns dos dados obtidos pela avaliação dos pediatras relacionada com esta separação. Seria porventura mais adequado que esta avaliação tivesse sido efectuada no estudo. A não ter sido, a explicação resulta especulativa e porventura deveria ser evitada.”

Resposta: O termo, usado na discussão, refere-se ao mencionado por Lhadani e colegas, e não à nossa população. Na realidade, todos os grupos nosológicos têm algum grau de suscetibilidade a DIP, embora por mecanismos diversos e risco variável. No desenho inicial do estudo não foi considerada a análises deste parâmetro. A frase foi reformulada de forma a não criar confusão no leitor.

**A10**

Comentário: “Também especulativa e sem aparente fundamento é a observaçãoo “a maioria das crianças do segundo grupo é acompanhada apenas em consulta de neurodesenvolvimento e não em consulta de pneumologia ou infecciologia, subespecialidades pediátricas em que a vacinação anti-pneumocócica é mais bem cumprida”. Sugere-se que os autores reformulem.”

Resposta: O registo e análise por tipo de consulta frequentado foi pensado quando do desenho do estudo, mas os dados não tinham sido apresentados na versão inicial do estudo. Para suportar as afirmações, os autores incluíram os dados numa nova tabela (Tabela 1).

**A11**

Comentário: “Os autores sugerem que podem haver falhas nos registos de vacinação, mas não esclarecem se as famílias ou os próprios estavam em condições de esclarecer relativamente a este facto.”

Resposta: Nalguns doentes houve dúvidas na análise dos registos efetuados manualmente no Boletim Individual de Saúde dos doentes pelo que o médico assistente consultou o registo clínico e os registos da PDS, porque os familiares e os próprios não conseguiam recordar com exatidão o tipo, doses e datas de vacinação. Em dois doentes foram encontradas discrepâncias entre os dois registos. Contudo, como a comparação entre os dois registos não foi feita sistematicamente na fase inicial do estudo, apenas podemos emitir um comentário genérico.

**A12**

Comentário: “A sugestão do alargamento do estudo aos cuidados de saúde primários não está de acordo com o propósito do estudo uma vez que a circular normativa refere que a vacinação em causa é hospitalar.”

Resposta: Quando da sua publicação, a circular normativa previa que a vacinação fosse feita a nível hospitalar. Contudo, os responsáveis da DGS aperceberam-se rapidamente da possibilidade de algumas crianças não serem seguidas a nível hospitalar, pelo que foi emitida uma semana depois uma adenda à circular normativa que menciona “Atendendo a que algumas crianças ou adolescentes contemplados na Circular Normativa N.º 12/DSPCD de 09/06/2010 não são seguidos a nível hospitalar, esclarece-se que serão vacinados gratuitamente nos respectivos ACES. As vacinas pneumocócicas serão administradas mediante a apresentação de declaração médica confirmando a inclusão do doente num grupo de risco, onde deve constar o respectivo esquema vacinal, de acordo com as recomendações constantes da Circular Normativa N.º 12/DSPCD de 09/06/2010.

**A13**

Comentário: “Da mesma forma a indicação de acções de sensibilização pode ir em sinal contrário à obrigatoriedade do conhecimento de circulares normativas por parte dos profissionais de saúde.”

Resposta: Como os dados do presente estudo demonstram pela primeira vez em Portugal, parece haver desconhecimento das circulares normativas por parte de alguns profissionais de saúde, ou esquecimento no seu cumprimento. Contudo, tomamos em consideração a critica, pelo que o texto foi modificado.

**A14**

Comentário: “Finalmente a proposição “o desejável será que a vacinação contra o Streptococcus pneumoniae seja rapidamente integrada no Programa Nacional de Vacinação, para todas as crianças, de forma a evitar muitas das possíveis causas de falha vacinal atrás citadas”, parece abusiva face ao estudo realizado que não inclui avaliação de eficácia, eficiência ou avaliação económica.”

Resposta: A análise da eficácia e eficiência da vacina em grupos de risco foi feita pela DGS quando da elaboração da circular normativa, e não constituiu objetivo deste estudo. A recente integração da vacinação com a VPC13 no PNV para lactentes nascidos em 2015 vem reforçar que os entraves à sua administração são sobretudo de ordem económica. Devido à mudança do esquema vacinal após envio da primeira versão do artigo, a discussão foi reformulada.

Infelizmente não exploraramos, no presente estudo, as causas para o não cumprimento do esquema vacinal. Os dados nacionais mostram que Portugal é um dos países que melhor se colocam no cumprimento de esquemas nacionais do PNV a nível mundial por os movimentos anti-vacinais não terem ainda representação alarmante entre nós. Parece assim lícito admitir a possibilidade de o não cumprimento vacinal se dever mais a desconhecimento ou esquecimento da norma do que a preocupações com efeitos laterais da vacina, tal como tem sido referido em estudos análogos ao nosso.

**A15**

Comentário: “Ainda no geral os autores referem-se a prematuros de diferentes modos: em métodos como recém-nascidos com ≤ 28 semanas de gestação e em discussão apenas como prematuros. Embora para o leitor avisado e conhecedor da circular normativa da DGS seja aqui entendido prematuro com idade gestacional ≤ 28 semanas, será de utilizar esta nomenclatura sempre.”

Resposta: a sugestão foi tida em conta e o texto corrigido.

**A16**

Comentário: “Sugere-se a revisão de pequenos erros ortográficos.”

Resposta: o texto foi tnovamente revisto de acordo com as normas do Novo Acordo Ortográfico.

**A17**

Comentário: Bibliografia “Faltam as referencias 12 e 13”

Resposta: as referencias estão listadas na bibliografia e citadas no texto

**A18**

Comentário: Tabelas e figuras “Os autores poderiam considerar separar os resultados da tabela 2 em que unidades em linhas entram em conflito com as da colunas, p.ex em idade.”

Resposta: Devido à inclusão de uma nova tabela, de acordo com as sugestões acima discutidas, não é possível dividir esta tabela, para não ultrapassar os limites das normas de publicação da Acta Médica. Contudo, analisamos a crítica, pelo que foram novas colocadas linhas divisórias na tabela, para facilitar a leitura.

**A19**

Comentário: “Na tabela 4 os resultados em < 5 anos são iguais nas 2 categorias? O valor de p é o mesmo em ambos os grupos?”

Resposta: Os resultados em crianças com menos de 5 anos é igual ao de crianças dos 2 aos 5 anos, dado que esta vacina não é administrada em crianças com menos de dois anos. O valor de p corresponde ao teste de Qui-quadrado para tabelas 2x2. Na tabela foram acrescentados os totais, para melhor compreensão do leitor.

**Revisor B:**

**E1**

Comentário: Comentários major “Na Introdução, no 2º parágrafo, a frase “Com a introdução da vacina pneumocócica heptavalente (VPC7) nos programas de imunização a nível mundial, em 2000, observou-se uma redução franca na DIP causada por serótipos vacinais e não vacinais nas crianças vacinadas.4” deverá ser escrita de outra forma porque houve uma redução franca da DIP causada por serotipos vacinais mas não houve redução franca de serotipos não vacinais – pelo contrário até houve aumento de alguns (ex 19A) (fenómeno de substituição).  Na frase seguinte “Simultaneamente, detetou-se uma diminuição paralela da incidência de DIP, tanto por serótipos vacinais como não vacinais, também em indivíduos não vacinados, demonstrando-se assim um efeito relevante de imunidade de grupo.3-5 “, aplica-se o mesmo comentário.”

Resposta: Agradecemos o comentário pertinente, que por lamentável lapso tinha passado na correção do texto. O erro foi corrigido.

**E2**

Comentário: “Na frase seguinte “Verificou-se, ainda, uma redução da colonização das mucosas pelos serótipos vacinais, assim como da sua resistência aos antimicrobianos, tanto na população vacinada como na não vacinada” sugere-se também que seja escrita de outra forma. As resistências diminuíram porque desareceram os SV, alguns dos quais tinham taxas de resistência elevadas e não porque as resistências nos SV tenham diminuído. Poderá apenas ser eliminada a palavra sua antes de resistência aos antimicrobianos.”

Resposta: A frase foi reformulada, retirando-se a menção às resistências aos antimicrobianos. Uma discussão mais completa sobre a evolução das resistências em estirpes vacinais e não vacinais, na DIP e na colonização de mucosas, nos diferentes grupos etários, tornaria o texto desnecessariamente extenso face aos objetivos definidos.

**E3**

Comentário: “Na Discussão são comparados os resultados da administração da VPP23 com os de outros países (Reino Unido) mas não são abordadas as potenciais razões para esta diferença. A utilização da vacina polissacárida não é consensual. Não há estudos randomizados prospectivos de eficácia na criança (apenas estudos de imunogenicidade) e especula-se sobre o risco de hiporesposta por exposição repetida a antigénios polissacáridos vacinais (ver ref bibliográficas). Estas poderão ser algumas das razões para a baixa % de vacinados no RU. Se os autores pretendem fazer esta comparação e mencionar dados do RU, sugere-se que sejam mencionadas estas questões.

Resposta: as sugestões foram tidas em conta e razões que poderão justificar a baixa taxa de vacinação no Reino Unido são agora discutidas, tomando em consideração as referências gentilmente citadas pelo revisor.

**E4**

Comentário: Comentários minor “No Resumo, na introdução, onde está Direção-Geral de Saúde deverá ser Direção-Geral da Saúde.”

Resposta: o texto foi corrigido.

**E5**

Comentário: “Onde está doença pneumocócica invasiva (DIP) deverá ser doença invasiva pneumocócica (DIP).”

Resposta: o texto foi corrigido.

**E6**

Comentário: “Na discussão e conclusões, a última frase parece incompleta. Onde está  “..., é necessário explorar as causas para otimizar a vacinação.”, sugere-se “....., é necessário explorar as causas dessa falha para otimizar a vacinação”.”

Resposta: a frase foi reformulada de acordo com a sugestão.

**E7**

Comentário: “No Abstract, em results, sugere-se substituir “Pediatric Infectology (100%) and Pneumology appointments” por “Pediatric Infectious Diseases (100%) and Pneumology Clinics”.”

Resposta: o texto foi corrigido.

**E8**

Comentário: “Na Introdução, no 2º parágrafo, sugere-se substituir “… em 2000” por “… a partir de 2000”.”

Resposta: o texto foi corrigido.

**E9**

Comentário: “Na página 5, no ultimo paragrafo sugere-se substituir “..em 2010, que incluíram os serótipos...” por “em 2010, que incluíam os serótipos...”.”

Resposta: o texto foi corrigido.

**E10**

Comentário: “A segunda vez que a referencia 10 é citada, está errada.”

Resposta: A segunda vez que a referencia 10 é citada é na frase “Posteriormente, duas novas vacinas foram introduzidas no mercado português: a vacina 10-valente (VPC10), em 2009, e a VPC13, em 2010, que incluíam os serótipos que se tornaram os principais causadores de DIP após a introdução da VPC7.5,10 Desde então, verificou-se um decréscimo na incidência de DIP em idade pediátrica, apesar dos serótipos vacinais continuarem a ser os seus principais causadores”.10 No artigo de Aguiar e colaboradores (Euro Surveill. 2014;19(12):pii=20750) pode ler-se “*The incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) in patients aged under 18 years decreased from 8.19 cases per 100,000 in 2008–09 to 4.52/100,000 in 2011–12*….*PCV13 serotypes remain major causes of IPD, accounting for 63.2% of isolates recovered in Portugal in 2011–12, highlighting the potential role of enhanced vaccination in reducing paediatric IPD in Portugal.*”, o que suporta as nossas afirmações.

**E11**

Comentário: “Nos Resultados, na página 10, a frase “Contudo, só 77,1% delas foram vacinadas com qualquer uma das vacinas pneumocócicas conjugadas.” não é clara.”

Resposta: a frase foi reformulada, para melhor compreensão.

**E12**

Comentário: “Na Discussão, na última frase,  “…de forma a evitar muitas das possíveis causas de falha vacinal atrás citadas” deverá ser “de forma a evitar muitas das possíveis causas de falha na vacinação atrás citadas”.”

Resposta: o texto foi corrigido conforme a sugestão.

**E13**

Comentário: “Sugere-se que as Conclusões comecem por descrever a população estudada pois tal como está parece referir-se a toda população pediátrica em alto risco para o desenvolvimento de DIP.”

Resposta: a sugestão foi aceite e o testo menciona agora “..numa população com acompanhamento em consulta num hospital de nível 3”