**Revisor A:**

Comentário 1 – “O título é extenso, mas reflecte o conteúdo.”

Resposta: Procede-se a uma sugestão de encurtamento do título, mantendo a preconização sucinta do conteúdo, seguidamente:

Polissacarídeo de *Escherichia coli* na prevenção da infeção do trato urinário recorrente - uma revisão

Polysaccharide of *Escherichia coli* in the prevention of recurrent urinary tract infection - an review

Comentário 2 – “A data de publicação dos artigos utilizados (de mês/ano até mês/ano), não apenas até Abril de 2016. Alguns dos artigos utilizados datam de 1990. Nas revisões sistemáticas devem ser privilegiados artigos publicados recentemente, nomeadamente nos últimos 2 anos”

Resposta: proposta de alteração (secção Resultados) - “Assim, sete cumpriram todas as condições: dois ensaios clínicos aleatorizados, uma *coorte* prospetiva, duas metanálises e duas *guidelines*; estes datam de janeiro de 1990 até março de 2015”.

Comentário 3 – “Não são apresentados os critérios de exclusão na escolha dos artigos (critérios formais como a língua em que é produzido o artigo, critérios metodológicos como faixas etárias, antecedentes patológicos dos doentes, etc.)”

Resposta: proposta de alteração (secção Métodos) – “Definimos como critérios de exclusão os estudos com população infantil, juvenil ou animal, estudos moleculares ou artigos redigidos em idioma não dominado pelos autores; proposta de alteração (secção Resultados) – “Do total de 97 resultados encontrados, 54 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, 21 por repetição, 13 pela população / estudos moleculares, e dois por serem redigidos em russo.”

Comentário 4 – “A população é apresentada como sendo “adultos com ITU recorrentes” – tanto nos resultados como na discussão do resumo e do artigo, são retiradas conclusões relativamente ao sexo feminino apenas.”

Resposta: quando perspetivamos o trabalho, queríamos analisar o impacto da vacina nos 2 sexos – no sexo feminino pela maior frequência de infeções do trato urinário e no sexo masculino pelo potencial de complicação; contudo, quando denotámos que o número de indivíduos do sexo masculino era relativamente diminuto no total dos ensaios, optámos por inferir a recomendação somente para o sexo feminino.

Comentário 5 – “Dos 97 artigos, foram escolhidos 7 artigos com níveis de evidência I, aos quais foi atribuído o grau de recomendação A. Seria importante compreender se existem artigos com outros níveis de evidência.”

Resposta: Como já explanado em resposta a comentários anteriores, os restantes artigos (90) foram excluídos pelas razões especificadas; ou seja, não há artigos que respeitem o assunto estudado neste trabalho que não tenham sido incluídos nos resultados.

Comentário 6 – “Na conclusão, refere-se o custo-benefício do tratamento (não apresentado nem estudado), e a gestão de expectativas (também não estudada no artigo e de duvidosa fiabilidade científica).”

Resposta: Na nossa opinião, a conclusão deverá espelhar o modo como os resultados obtidos podem traduzir-se/modificar a prática clinica; efetivamente os artigos não se referem ao custo-benefício da vacina (nem à gestão de expectativas), mas o custo associado à mesma associado ao facto de não cessar completamente as recidivas da infeção do trato urinário leva necessariamente, na prática clínica, a uma ponderação caso-a-caso. Em suma, o que quisemos transmitir na conclusão é que, apesar da evidência revelada nos artigos fomentar a utilização da vacina, esta não constitui uma “cura”, sendo cara, pelo que, não será para utilização universal; nos casos em que será ponderada, dever-se-á explicar ao doente que a diminuição de recidivas não é igual a desaparecimento das mesmas – a tal gestão de expectativas.

Comentário 7 – “A referência (muito frequente) à necessidade de mais estudos sobre um tema não traduz nenhum avanço científico e nada acrescenta à literatura existente.”

Resposta: Do que podemos constatar nos artigos que lemos ao longo da nossa carreira profissional, as conclusões dos mesmos patenteiam potenciais perspetivas de desenvolvimento científico no assunto estudado (ou relacionado); assim, embora concorde com o Sr. Revisor, no sentido em que tal não se traduz em nenhum avanço científico por si, poderá contudo constituir um mote para o futuro (talvez não a breve termo, mas no longo prazo aquando do aumento das infeções urinárias resistentes a antibioterapia, o que levará a um sentimento de aposta em medidas de prevenção/profilaxia).

Comentário 8 - “Pelo exposto, sou de opinião que o manuscrito não deve ser publicado na AMP.”

Resposta: grato pela revisão e comentário.
------------------------------------------------------

------------------------------------------------------
**Revisor B:**

Comentário 1 – “Relevância

É um artigo importante para a prática clínica de forma geral, pois aborda uma terapêutica, ainda, controversa, orientando para uma prescrição criteriosa e racional do fármaco. Do ponto de vista da estrutura, para uma RBE, obedece ao esquema recomendado: Introdução, Material e Métodos (Metodologia), Resultados, Discussão e Conclusão”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 2 - “Originalidade

O artigo vem reforçar uma orientação da Sociedade Europeia de Urologia relativamente à prescrição do fármaco na prevenção da infeção não complicada do trato urinário, recorrente.”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 3 – “Estrutura do Manuscrito

O Título e o Resumo refletem o conteúdo do trabalho proposto;

A Metodologia nada a apontar;

Os Resultados são convincentes;

Na Discussão identifica a necessidade de mais estudos para uma recomendação consistente acerca do uso do fármaco na prevenção da infeção não complicada do trato urinário, recorrente;

Nas Referências a Bibliografia não segue, de todo, a norma de Vancouver: a referencia ao(s) autor(e)s pelo seu sobrenome, em que apenas a letra inicial é em maiúscula, seguida do(s) nome(s) e sem o ponto; não há uma uniformização de todas as autorias dos artigos segundo a referida norma: “Autor(e)s do artigo. Título do artigo. Nome da Revista. Data da publicação; Volume (número): página inicial – Página final do artigo.”

Resposta: Secção “Título”: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração; contudo, devido a sugestão do Revisor A, procede-se a uma sugestão de encurtamento do título, mantendo a preconização sucinta do conteúdo, seguidamente:

“Polissacarídeo de *Escherichia coli* na prevenção da infeção do trato urinário recorrente - uma revisão

Polysaccharide of *Escherichia coli* in the prevention of recurrent urinary tract infection - an review”

Secção “Referências” - A nova proposta de apresentação das referências bibliográficas segue infradescriminadamente:

# “Bibliografia

1. Pereira S. Prevenção das Infeções Urinárias Recorrentes. Urologia em Medicina Familiar. 2012; 6:1-8.
2. Hooton TM, Gupta K. Recurrent urinary tract infection in women. Uptodate.com [Internet]. United States: Uptodate; [atualizado a 21 novembro 2016; citado a 14 abril 2016]. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/recurrent-urinary-tract-infection-in-women.
3. Tammen H, Buchholz G, Chichakli Y, Gabor M, Hess K, Hutzel WA, et al. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom® in Recurrent Urinary Tract Infection. British Journal of Urology. 1990; 65:6-9.
4. Magasi P, Pánovics J, Illés A, Nagy M. Uro-Vaxom® and the management of recurrent urinary tract infection in adults: a randomized multicenter double-blind trial. European Urology. 1994; 26:137-140.
5. Kim KS, Kim J, Jeong IG, Paick J, Son H, Lim DJ, et al. A Prospective Multi-center Trial of *Escherichia coli* Extract for the Prophylactic Treatment of Patients with Chronically Recurrent Cystitis. J Korean Med Sci. 2010; 25:435-439.
6. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Bleßmann G. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled doubleblind studies. International Journal of Antimicrobial Agents. 2002; 19:451-456.
7. Naber KG, Cho Y, Matsumoto T, Schaeffer AJ, et al. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. International Journal of Antimicrobial Agents. 2009; 33:111-119.
8. Cruz F, Dambros M, Naber KG, Bauer HW, Cozma G. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom®, a New Alternative.European Urology Supplements. 2009; 8:762-768.
9. Grabe M, Bartoletti R, Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections; European Association of Urology. 2015; 1:13-20”

Comentário 4 – “Quanto à Extensão e Apresentação do manuscrito parece-nos bem.”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 5 – “O manuscrito refere a fonte de financiamento “não há fontes externas” e que não têm “nenhum conflito de interesse”.

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 6 – “O manuscrito deve ser publicado na AMP, com as alterações apontadas em Referências. A razão da sua publicação deve-se ao facto da controvérsia do aconselhamento e da prescrição do fármaco na prevenção da infeção não complicada do trato urinário, recorrente, situação frequente na prática clinica em cuidados de saúde primários.”

Resposta: grato pela revisão e comentário.

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

------------------------------------------------------
**Revisor D:**

Comentário 1 – “Relevância:

*O manuscrito é importante para a prática clínica de forma geral?*

- Sim, pela frequência que a situação ocorre na prática da medicina geral e familiar

Pode ajudar os médicos a aperfeiçoar a sua prática e consequentemente abordar de forma mais eficiente as pessoas com as várias doenças. *Comenta factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde?*

-Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 2 – “Originalidade: o que é que este manuscrito acrescenta à literatura existente?

É uma revisão da evidência existente.”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 3 – “Estrutura do Manuscrito

Título: é informativo e curto? Reflecte o conteúdo de forma sucinta?

-Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração; contudo, devido a sugestão do Revisor A, procede-se a uma sugestão de encurtamento do título, mantendo a preconização sucinta do conteúdo, seguidamente:

“Polissacarídeo de *Escherichia coli* na prevenção da infeção do trato urinário recorrente - uma revisão

Polysaccharide of *Escherichia coli* in the prevention of recurrent urinary tract infection - an review”

Comentário 4 – “Resumo:

 reflecte o conteúdo do manuscrito? -Sim

É estruturado? -Sim

Resume o conteúdo de forma eficiente? Não. Faço sugestões no texto anexo sobre o artigo original.”

Resposta: nova versão do resumo segundo as sugestões de alteração:

Introdução: A infeção do trato urinário recorrente é frequente e associa-se a morbilidade, custos e aquisição de resistências a antibióticos. A vacinaOM 8930 é constituída por um polissacarídeo de *Escherichia coli* e é uma possível medida profilática, mas existe dúvida quanto à sua efetividade.

Material e Métodos: Realizámos uma revisão sistemática das principais bases de dados de medicina baseada na evidência, com seleção criteriosa dos artigos encontrados.

Resultados: Verificámos uma efetiva diminuição do número de recorrências nos grupos experimentais.

Discussão: Após a análise dos resultados, admitimos a recomendação do uso da vacina como profilaxia da cistite recorrente em mulheres.

Conclusão: Podemos concluir que a vacina tem impacto na recidiva da cistite recorrente em mulheres. Sugerimos a realização de mais estudos primários para avaliar a vacina noutros grupos de doentes.

Comentário 5 – “Introdução: os objectivos são claramente mencionados? Justifica a
relevância do estudo? –Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 6 – “Métodos: descreve como os objectivos foram realizados? -Sim

O desenho de estudo e metodologia são apropriados para os objectivos? -Sim

Há falhas metodológicas? –Talvez. Não descrevem a língua de pesquisa nas bases de dados.

Há rigor na estatística? Não se aplica

A metodologia nos manuscritos de caráter epidemiológico são adequados? Não se aplica”

Resposta: não foram definidos os idiomas na pesquisa para não corrermos o risco de perder artigos redigidos em idioma dominável pelos autores; após obtermos os resultados, excluímos 2 artigos em russo; assim, proposta de alteração (secção Resultados) – “Do total de 97 resultados encontrados, 54 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, 21 por repetição, 13 pela população / estudos moleculares, e dois por serem redigidos em russo.”
Sem outros aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 7 – “Resultados: a apresentação e análise dos dados é rigorosa? -Sim

São claros e convincentes? Os quadros e tabelas são legíveis, elaborados de forma
correcta?”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 8 – “Discusssão: explica as implicações dos achados? Examina limitações?
Identifica áreas que necessitam mais estudo? –Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 9 – “Conclusão: as conclusões são relevantes? –Sim

 Estão relacionadas com os objectivos? São baseadas nos resultados apresentados?

 Apenas Parte delas. Faço sugestões no texto anexo sobre o artigo original

Resposta: nova versão da conclusão segundo as alterações sugeridas:

“Quanto à aplicabilidade na prática clínica, recomendamos a OM 8930 para a prevenção de ITUs de repetição não complicadas, em mulheres adultas de qualquer idade, numa posologia de 6mg/dia durante três meses, após finalização do ciclo de antibioterapia relativo à infeção prévia. Contudo, consideramos ser fundamental a decisão partilhada, tendo em conta o custo/benefício do tratamento, e a gestão de expectativas, pois a eficácia não é total.

Julgamos essencial a realização de mais estudos para avaliar a relação custo/efetividade da vacina OM 8930 a médio e longo prazos e para estabelecer a sua eficácia noutros grupos de doentes (nomeadamente no sexo masculino e nas ITUs complicadas) e também em comparação com a profilaxia antimicrobiana.“

Comentário 10 – “Referências: a literatura existente foi considerada de forma apropriada? Seguem o estilo da AMP?. Os artigos citados possuem, de facto, a informação descrita no manuscrito? Algum artigo recente ou relevante foi omitido? A percentagem de referências recentes é adequada? –Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 11 – “Tabelas / Figuras: a sua mensagem é bem clara sem ser necessário a referência no texto principal? Estão claramente identificadas e legíveis? -Sim.
Todas as abreviaturas e acrónimos estão definidos nas notas de rodapé? –Sim”

Resposta: sem aspetos comentados pelo Revisor para proceder a alteração.

Comentário 12 – “Agradecimentos: identifica a fonte de financiamento? Identifica conflitos de
interesse? – Não”

Resposta: Segundo as normas de publicação da AMP, a secção “Agradecimentos” é facultativa. As menções a ausência de fonte de financiamento e de conflitos de interesse estão expressas entre a Conclusão e a Bibliografia.

Comentário 13 – “Extensão: o manuscrito pode ser encurtado sem eliminar aspectos fundamentais?

 As figuras/tabelas podem ser eliminadas ou melhoradas?

As tabelas poderiam ser melhoradas se tivessem o nível de evidência de cada estudo numa coluna, da mesma tabela.

Haveria ganho em introduzir também uma tabela síntese das Guidelines”

Resposta: nova versão das tabelas segundo as sugestões:

Tabela nº 1 – Descrição dos dois ensaios clínicos aleatorizados selecionados na pesquisa.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Referência | *Tammen H et al*3 | *Magasi* *et al*4 |
| Critérios de inclusão | ≥2 infeções do trato urinário nos 6 meses prévios ao ensaio e com agudização no início do mesmo (≥105 microrganismos/ml na amostra de urina de jato médio ou ≥104 na amostra por cateter). | ITU recorrente, com bacteriúria no início do estudo (≥ 105 microrganismos/ml em amostra de urina de jato médio). Pressupomos existência de agudização no início do estudo, uma vez terem realizado ciclo de antibioterapia(\*). |
| Critérios de exclusão | Disúria na ausência de bacteriúria;algaliação;gravidez; cistite recorrente pós-coital;anomalias do trato urinário. | Uropatia obstrutiva;pielonefrite crónica; algaliação; refluxo vesico-ureteral; urolitíase. |
| População | 150 participantes; excluídos 30 da análise estatística;80% *follow-up* completo; idade: 48-53 anos;ambos os sexos (14,2% homens);grupos homogéneos na distribuição dos fatores idade, sexo e antecedentes clínicos. | 122 participantes; excluídos 10 da análise estatística;91,8% *follow-up* completo; idade: 18-82 anos; ambos os sexos (15,2% homens);grupos homogéneos na distribuição dos fatores idade, sexo e antecedentes clínicos. |
| Intervenção | 1ª etapa: ciclo de antibioterapia.2ª etapa: 3 meses de tratamento com 6mg/dia de Polissacarídeo de *Escherichia coli* ou placebo; 3ª etapa: 3 meses de observação; 57 indivíduos foram ainda observados por mais 5 meses;antibioterapia administrada se infeção no período dos 6 meses. | (\*)1ª etapa: ciclo de antibioterapia;2ª etapa: 3 meses de tratamento com 6mg/dia de Polissacarídeo de *Escherichia coli* ou placebo; 3ª etapa: 3 meses de observação; antibioterapia administrada se infeção no período dos 6 meses. |
| *Outcome* | Frequência das infeções do trato urinário: bacteriúria (definida como 104 microrganismos/mL) e sintomas urinários; | Frequência das infeções do trato urinário: bacteriúria (com 105 microrganismos/mL) e sintomas urinários. |
| Resultados (grupo experimental) | Diminuição do número de recorrências de infeções do trato urinário, quer durante os 3 meses de tratamento (p<0,05), quer nos 3 meses seguintes de observação (p<0,01); p<0,001 no global dos 6 meses e p<0,05 no grupo de *follow-up* adicional de 5 meses; diminuição da bacteriúria (p<0,01), disúria (p<0,05) e nitritúria (p<0,05);diminuição da leucocitúria. | Diminuição do número de recorrências de ITU ao fim de 6 meses (p<0,0005); diminuição da bacteriúria (p<0,001), disúria (p<0,005) e leucocitúria (p<0,005) ao fim dos 6 meses;67,2% dos doentes tratados não tiveram recorrências (p<0,0005). |
| Nível de evidência | 1 | 1 |

Siglas: ITU – infeção do trato urinário.

Tabela nº 2 - Descrição da *coorte* selecionada na pesquisa.

|  |  |
| --- | --- |
| Referência | *Kim et al5* |
| Critérios de inclusão | ITU recorrente (≥2 episódios de cistite, nos 6 meses que antecederam o estudo, definida como ≥ 105 microrganismo/mL e ≥ 6 leucócitos/ campo em amostra de urina), em agudização no início do estudo. |
| Critérios de exclusão | Refluxo vesicouretral; uropatia obstrutiva; litíase urinária; insuficiência renal;intervenções no trato urinário; |
| População | 42 participantes; 8 excluídos da análise estatística;80,9% de *follow-up* completo;idade: 34-75 anos; apenas mulheres. |
| Intervenção | 1ª etapa: ciclo de antibioterapia para tratamento da ITU inicial;2ª etapa: 3 meses de tratamento com polissacarídeo de *Escherichia coli*, 6mg/dia; foram excluídos os indivíduos onde ocorreu agudização nesta fase;3ª etapa: observação durante 6meses.antibioterapia administrada se infeção no período dos 6 meses de observação. |
| *Outcome* | Número de recorrências de cistite após a imunoprofilaxia;gravidade dos sintomas (com utilização de escala validada). |
| Resultados | Comparação do número de episódios de ITU entre os 6 meses pré e pós tratamento com polissacarídeo de *Escherichia coli*. 28 indivíduos sem recorrência em 6 meses (p<0,001);nos 6 indivíduos em que a infeção recorreu, a gravidade dos sintomas foi menor;a vacina diminuiu 3,9 vezes as agudizações de infeção urinária recorrente, e também a gravidade dos sintomas na agudização. |
| Nível de evidência | 1 |

Siglas: ITU – infeção do trato urinário.

Tabela nº 3 - Descrição das duas metanálises selecionadas na pesquisa.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Referência | *Bauer et al6* | *Naber et al7* |
| População | 5 ensaios: 108 a 171 participantes em cada;<20% homens em cada; | 4 ensaios: 122 a 166 participantes;1 ensaio: 453 participantes (apenas mulheres);<20% homens em cada ensaio, <7% no total dos 5 ensaios. |
| *Follow-up* | 1 ensaio: 60%;4 ensaios: >80% | 5 ensaios: > 80%. |
| Análise dos dados com intenção de tratar | 2 ensaios: sim;3 ensaios: não. | 3 ensaios: sim;2 ensaios: não. |
| *Outcome* | 4 ensaios: bacteriúria e sintomas urinários;1 ensaio: apenas bacteriúria. | 4 ensaios: bacteriúria e sintomas urinários;1 ensaio: apenas bacteriúria.(3 ensaios: leucocitúria) |
| Resultados (grupos experimentais) | Menor número de recorrências de ITU nos 5 ensaios (p entre <0,0001 e 0,0025);*Odds Ratio* global = -2,28;resultados homogéneos entre os ensaios. | Menor número de recorrências de infeções do trato urinário nos 5 ensaios;diminuição da disúria em todos os ensaios – globalmente menos 9,4% (p<0,001);diminuição global da leucocitúria – 13,3% (p<0,001) - e bacteriúria – 6,2% (p<0,05). |
| Nível de evidência | 2 | 1 |

Siglas: ITU – infeção do trato urinário.

Tabela nº 4 – Síntese das duas *guidelines* selecionadas na pesquisa.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Referência | *Cruz et al8* | *Grabe et al9* |
| Resumo | A vacina OM 8930 reduz de forma significativa as infeções do trato urinário recorrentes; Necessários mais estudos para comparar a sua efetividade à da profilaxia antibiótica. | A vacina OM 8930 pode ser recomendada em utentes do sexo feminino com ITU recorrente não complicada. Fundamental esclarecer a sua eficácia noutros grupos e em comparação à profilaxia antimicrobiana. |

Siglas: ITU – infeção do trato urinário.

Comentário 14 – “Apresentação: o manuscrito é apresentado de uma forma clara e lógica? Tem forma lógica mas pouco clara em termos de escrita científica.

Se não, pode ser melhorado? Como? Faço sugestões no texto em anexo sobre o artigo original tendo por base orientações de escrita cientifica consensuais a nível internacional para tornar mais clara a informação, encurtando o texto,

Resposta: procedidas alterações ao longo do manuscrito, conforme sugestões locais; alterações presentes na nova versão do manuscrito, que envio.

Comentário 15 – “Recomendação de publicação: Acha que o manuscrito deve ser publicado na
AMP? Porquê? Porque não? Sim. Pela frequência que representa na prática clínica e pelo conhecimento veiculado fazer a diferença na prestação de cuidados médicos.”

Prioridade de publicação: em que ranking colocaria o manuscrito quanto à
prioridade de publicação? Nos primeiros 10%? Sem prioridade. Circuito normal”

Resposta: grato pela revisão e comentário.

(Outros comentários do Revisor D referidos no próprio artigo – resposta aos mesmos no anexo que encaminho.)