**Resposta às alterações propostas pelos revisores**

Revisor B:
REVISÃO

“Tympanic membrane haematoma in a rivaroxaban-treated patient: a case report”

Relevância:

Manuscrito é importante para a prática clínica de forma geral? NÃO

Pode ajudar os médicos a aperfeiçoar a sua prática e consequentemente abordar de forma mais eficiente as pessoas com as várias doenças? NÃO

Comenta factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde? SIM

Originalidade:

O que é que este manuscrito acrescenta à literatura existente? A comprovar-se o nexo de causalidade, é um dado clínico raro e original.

Má conduta: identifique plágio, imprecisão de dados, fraude, viés e a duplicação de publicação. NÃO APLICAVÉL

Estrutura do Manuscrito

Título:

É informativo e curto? SIM

Reflecte o conteúdo de forma sucinta? SIM

Resumo:

Reflecte o conteúdo do manuscrito? SIM

É estruturado? SIM

Resume o conteúdo de forma eficiente? NÃO: A relação de causalidade entre a hemorragia timpânica espontânea e a administração do fármaco Rivaroxaban não está claramente invocada pelos autores. Devem-se harmonizar os conceitos evitando expressões diferentes como “efeitos indesejáveis” e “efeito adverso”. As palavras-chave selecionadas têm que ser exatamente iguais às que figuram no resumo.

O início recente da toma de rivaroxabano pode associar-se aos achados clínicos uma vez que a otalgia era ligeira, não associada a outras queixas otológicas, a membrana timpânica não apresenta mais nenhuma alteração e não há contexto de traumatismo. A instituição deste fármaco constituiu o único evento de novo na história clínica da doente, pelo que a relação temporal é plausível.

Introdução:

Os objetivos são claramente mencionados? NÃO

O objetivo do artigo passa por alertar para um possível efeito adverso do fármaco, nomeadamente na comunidade ORL.

Justifica a relevância do estudo? NÃO. Farmacologicamente deve-se destacar o “mecanismo de ação” em vez do “princípio de ação”. A raridade deste evento adverso não destacada na introdução. Existem várias
publicações a reportar riscos, classificação e estatísticas de hemorragias associadas aos fármacos. Parece-me importante enunciar esse dado na Introdução com referência a epistaxis, hematoma subcutâneo, hematúria, sangue no tracto gastrintestinal, etc.

(podem aproveitar a REF. 5 da bibliografia).

No estudo (ref5) 42.9% dos doentes referiu a ocorrência de episódios de hemorragia nos 3 dias seguintes a última toma do fármaco. Destes, 58.9% foram eventos *minor*, sem necessidade de administração de complexo pro-trombínico ou cirurgia, tais como a hemorragia timpânica mencionada neste caso clínico. Os autores não encontraram referência a hemorragia timpânica como efeito adverso do fármaco na literatura.

Métodos: NÃO EXISTE ESTE CAPÍTULO NO ARTIGO

Descreve como os objectivos foram realizados? Trata-se da descrição de um caso clínico

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

Há falhas metodológicas?

Há rigor na estatística?

A metodologia nos manuscritos de caráter epidemiológico são adequados?

Resultados: NÃO EXISTE ESTE CAPÍTULO NO ARTIGO

A apresentação e análise dos dados é rigorosa?

São claros e convincentes?

Os quadros e tabelas são legíveis, elaborados de forma correcta?
Discussão:

Explica as implicações dos achados? SIM

Examina limitações? NÃO: Não é equacionada a hipótese de se tratar de uma miringite bolhosa. Os sintomas descritos são sobreponíveis. Da mesma forma que se investigaram outras possíveis origens de hemorragia também se devem investigar concomitâncias clínicas da miringite. Se juntarmos a frequência clínica da miringite com a raridade de uma hemorragia espontânea do tímpano nos doentes anticoagulados e a ausência de outras hemorragias muito mais comuns associadas a estes fármacos é legítimo perguntar se a entidade clínica em questão deve ser considerada como evento adverso do fármaco.

Limitações:

Os sinais e sintomas apresentados poderiam corresponder a uma miringite, no entanto a otalgia ligeira e o aspeto saudável da membrana timpânica, não apontavam para esse diagnóstico. Não foi identificada otite media aguda, tal como se pode observar na imagem. A doente não apresentou sintomatologia sistémica, como febre, astenia ou mialgias. A ocorrência de eventos hemorrágicos pode ocorrer isoladamente.

Identifica áreas que necessitam mais estudo? NÃO

Conclusão: NÃO EXISTE ESTE CAPÍTULO NO ARTIGO

Considerando o objetivo enunciado (“Our goal is to alert for a presumable side effect of this drug in ENT clinical practise”) não há uma clara resposta ao mesmo no texto final do artigo.

Ainda não se encontra estabelecida na literatura a verdadeira extensão dos efeitos adversos deste fármaco, pelo que o objetivo se encontra respondido com a exposição deste caso clínico.

Referências:

A literatura existente foi considerada de forma apropriada? SIM

Seguem o estilo da AMP? SIM

A principal finalidade da revisão pelos pares é garantir a exatidão dos manuscritos, por isso as referências devem ser verificadas.

Os artigos citados possuem, de facto, a informação descrita no manuscrito? SIM

Algum artigo recente ou relevante foi omitido? NÃO

A percentagem de referências recentes é adequada? SIM

Tabelas / Figuras:

A sua mensagem é bem clara sem ser necessário a referência no texto principal? SIM

Estão claramente identificadas e legíveis? SIM

Todas as abreviaturas e acrónimos estão definidos nas notas de rodapé? NÃO APLICAVÉL

Agradecimentos

Identifica a fonte de financiamento? NÃO

Identifica conflitos de interesse? NÃO

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse referente ao presente artigo.

Os autores declaram não ter recebido quaisquer subsídios ou bolsas para a elaboração deste artigo.

Extensão

O manuscrito pode ser encurtado sem eliminar aspectos fundamentais? NÃO

As figuras/tabelas podem ser eliminadas ou melhoradas? NÃO

Apresentação: o manuscrito é apresentado de uma forma clara e lógica? Se não, pode ser melhorado? Como? SIM

Recomendação de publicação: Acha que o manuscrito deve ser publicado na AMP? Porquê? Porque não?

NÃO. Por se tratar de um possível evento adverso de um fármaco, o procedimento protocolar consiste em comunicar à Direção Geral da Saúde (DGS) através do Sistema Nacional de Notificação de Incidentes –
NOTIFICA, a potencial relação ou nexo. Sugiro fortemente que os autores o façam pois, se o parecer da DGS for favoravél à relação Rivaroxaban – Hemorragia timpânica, então o artigo poderá ser apresentado para publicação, trazendo para a prática clínica um evento raro e que importa valorizar e divulgar, sobretudo na comunidade otorrinolaringológica.

Os autores não comunicaram este caso clínico à DGS.

Prioridade de publicação: em que ranking colocaria o manuscrito quanto à prioridade de publicação? Nos primeiros 10%? Ver resposta anterior

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

Revisor C:

Relevância: O tema do presente trabalho é atual, uma vez que aborda uma possível complicação do Rivaroxabano, fármaco pertencente a um grupo de anticoagulantes orais cada vez mais utilizado nos dias de hoje. No entanto, a complicação apresentada é expectável e decorrente do mecanismo de ação do fármaco e não se acompanha de repercussões otológicas a longo-prazo.

Originalidade: Este artigo é a primeira descrição na literatura de um caso clínico de hematoma timpânico no contexto da utilização de Rivaroxabano.

Má conduta: Não existe evidência de prática de má conduta por parte dos autores.

Estrutura do Manuscrito

Título: Informativo. Reflete o conteúdo do artigo de forma sucinta.

Resumo: O resumo reflete o conteúdo do manuscrito. É estruturado, claro e conciso.

Introdução: Os autores apresentam o racional para a descrição do caso clínico de forma estruturada e consubstanciada por referências bibliográficas válidas. No entanto, os autores, no final da introdução, devem justificar qual a razão pela qual o caso deve ser publicado, isto é, qual a sua mensagem educativa para o público mais generalista da AMP.

O objetivo deste artigo consiste em apresentar uma possível complicação da utilização de fármacos anti-coagulantes que deve ser do conhecimento da comunidade médica.

Descrição do caso clínico: A descrição do caso clínico é realizada de forma adequada, breve e clara. Os autores salientam os achados relevantes para transmitir a mensagem do caso clínico. A Figura submetida é ilustrativa dos achados e apresenta qualidade para publicação. A confidencialidade dos dados encontra-se assegurada.

Discussão: Os autores definem a mensagem que o caso clínico encerra, no entanto a mesma apresenta algumas limitações.
Embora de acordo com a literatura doentes com terapêutica prévia anticoagulante com Varfarina tenham maior probabilidade de apresentar micro-hemorragias cerebrais (p=.03), os novos anticoagulantes orais (não antagonistas da vitamina K) não mostraram aumentar a incidência de micro-hemorragia cerebral (Saito  et al, 2015). Estes resultados contrariam, portanto, a hipótese colocada pelos autores.
Por outro lado, os novos anticoagulantes orais foram associados a uma redução significativa de hemorragia major comparativamente à Varfarina, principalmente pela redução de ocorrência de AVC hemorrágico (Ntaios et al, 2017).

É necessária, deste modo, uma revisão mais rigorosa da literatura e uma reformulação da discussão por parte dos autores.

Adicionalmente, a extrapolação realizada pelos autores, que comparam o risco de hemorragia timpânica à de micro-hemorragia cerebral parece-me desadequada.

No entanto, o trabalho tem grande potencial para trazer citações, um vez que se trata de uma complicação não anteriormente descrita de um fármaco de uso generalizado.

De forma a valorizar o trabalho, os autores podem enfatizar na discussão que a otoscopia é uma técnica de diagnóstico que a maior parte dos médicos deve saber realizar e que, portanto, a maior parte dos médicos pode detetar esta complicação.

O facto de estes fármacos apresentarem menor risco hemorrágico, nomeadamente cerebral, do que a varfarina, não os exclui de apresentarem esse risco. Deste modo, a sua administração deve ser parcimoniosa, particularmente em doentes com características demenciais/idosos, uma vez que se desconhece se estes fármacos se encontram isentos de risco de micro-hemorragia cerebral.

No entanto, uma vez que se trata de facto de uma extrapolação, os autores removem a mesma da discussão.

A otoscopia é um gesto médico essencial e acessível, que permite a deteção de alterações na membrana timpânica. Este gesto deve ser praticado pelos médicos generalistas de forma expedita, permitindo-lhes detetar complicações como a hemorragia timpânica.

Referências: A literatura existente foi considerada de forma apropriada e cumpre o limite máximo de 15 referências.
No entanto, são necessárias algumas correções, pois não seguem o estilo da AMP (os autores devem rever as normas de publicação).
Quanto às referências dos artigos científicos impressos: (1) devem ser listados todos os autores até seis nomes e, caso esse número seja ultrapassado, devem ser listados os primeiros 6 autores, seguidos de et al.;
(2) não deve ser referido o fascículo (issue) nem o doi: da publicação;
(3) as páginas também não estão referidas corretamente.

As correções necessárias nas referências encontram-se realizadas no artigo revisto, enviado em anexo.

Figuras: A figura apresentada é clara e legível. A sua referência no texto está feita corretamente.

Agradecimentos: Os autores não identificam ou excluem a utilização de alguma fonte de financiamento ou a existência de conflitos de interesse. Devem fazê-lo de forma clara.

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse referente ao presente artigo.

Os autores declaram não ter recebido quaisquer subsídios ou bolsas para a elaboração deste artigo.

Extensão: O manuscrito apresenta uma extensão adequada.

Apresentação: O manuscrito é apresentado de uma forma clara e lógica.

Recomendação de publicação: Aceitação condicionada a alterações.