**Revisor A**

Não foi fornecido nenhum ficheiro com os comentários dirigidos do revisor A em partes espcificas do texto como no caso do revisor B

**Revisor B**

**Revisor B comentário 1:**

“Da leitura da introdução, é expectável que seja um critério de inclusão a toma dos doentes considerados como “tratamento prévio com bifosfonados” que cada um desses doentes tenha tido esse tratamento durante pelo menos 5 anos. Ao invés é referida uma mediana superior a 5 anos. Ora essa mediana, de 6 doentes, pode ter doentes com, por exemplo, um ano de duração de tratamento, o que não faz qualquer sentido. Sugiro a apresentação (ex: em tabela) das idades de cada um doentes considerados como “positivos” para o tratamento prévio com biofosfonato e apenas considera os > 5 anos.”

**Resposta 1:**

Na introdução é referida que existem “publicados estudos [em] que as [fracturas femorais atípicas se] associam à toma prolongada de bifosfonatos, nomeadamente acima dos 5 anos”. Ou seja, este fenómeno é mais frequente acima dos 5 anos, contudo, tal como demonstrado por Meier et al (referencia bibligrafica n.º 5) ocorrência de fracturas femorais atípicas pode relacionar-se com uma toma de bifosfonatos mesmo abaixo dos 2 anos de duração.

Fizemos uma alteração na introdução para que este facto fique perceptível e desta forma manteremos a análise estatística com todos os doentes com toma de bifosfonatos.

De qualquer forma, acrescentámos também nos resultados uma segunda análise em que se divide os doentes em toma < ou ≥5 anos, quer através do cálculo de odds ratio quer através de uma tabela como o sugerido pelo revisor:

Odds ratio igual a infinito (Intervalo de Confiança de 95%; 6,76 a infinito; *p*<0,01)

**Tabela 3–** Descrição dos doentes com fractura femoral típica e atípica, segundo a toma de bifosfonatos < ou ≥ 5 anos

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Doentes com fractura atípica**  (n=10) | | **Doentes com fractura típica**  (n=81) | | |
|  | **Uso de bifosfonato ≥5 anos, n.º (%)**  (n=4) | **Sem uso/Uso de bifosfonato <5 anos, n.º (%)**  (n=6) | | **Uso de bifosfonato ≥5 anos, n.º (%)**  (n=0) | **Sem uso/Uso de bifosfonato <5 anos, n.º (%)**  (n=81) |
| **Sexo feminino** | 4 (100,0) | 6 (100,0) | | 0 (100,0) | 68 (83,9) |
| **Idade** |  |  | |  |  |
| 65-69 | 3 (75,0) | 0 (0,0) | | - | 7 (8,6) |
| 70-74 | 1 (25,0) | 4 (66,7) | | - | 16 (19,8) |
| 75-79 | 0 (0,0) | 1 (16,7) | | - | 14 (17,3) |
| 80-84 | 0 (0,0) | 1 (16,7) | | - | 20 (24,7) |
| 85-89 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | - | 19 (23,5) |
| 90-95 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | - | 1 (1,2) |
| 95-99 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | | - | 4 (4,9) |

**Revisor B comentário 2:**

“Não deveria ser discutida/analisada a mediana porque apesar de ser melhor que a média a eliminar outliers ainda admite a sua influência. Exemplo de 6 doentes com 1 ano, 1 ano, 6 anos, 8 anos, 8 anos e 10 anos de tratamento com biofofonato. A mediana é 7. No entanto há dois doentes (1 ano) que não deveriam ser incluídos no grupo dos “com tratamento prévio com biofosfonatos”.”

**Resposta 2:**

De facto, a mediana não elimina completamente o facto da amostra não seguir uma distribuição normal, contudo é a unidade de medida padrão a usar neste tipo de variável e amostra.

Além do explicado na resposta 1, pensamos que a análise/discussão da mediana é importante sobretudo para possibilitar uma comparação mais directa do nosso estudo com os estudos previamente publicados.

**Revisor B comentário 3:**

“Para além dos comentários já acima feitos, de 10 doentes com fraturas atípicas, 6 tinham tomado bifosfonatos e 4 não. Estes resultados, cuja comparação interessa, não foram analisados nos Resultados”

**Resposta 3:**

Quando nos resultados referimos “O uso de bifosfonatos foi registado em 6 doentes com fracturas atípicas” achámos que seria perceptível que os outros 4 doentes com fracturas atípicas não teriam tido contacto com bifosfonatos, daí que não tenhamos referido explicitamente esse facto, ainda que o tivéssemos analisado na discussão.

De qualquer forma, acrescentámos nos resultados de forma explícita que 4 doentes com fracturas femorais atípicas nunca tiveram contacto conhecido com bifosfonatos.

**Revisor B comentário 4:**

“Seria ainda interessante saber da população de indivíduos que tomaram biofosfonatos durante 5 ou mais anos, quantos sofreram fraturas atípicas?”

**Resposta 4:**

Pensamos que resposta a este comentário já se encontra respondida na tabela n.º 1, onde um dos dados analisados referente a cada tipo de fractura é exactamente a duração da terapêutica com bifosfonatos. No caso questionado a resposta é 4 doentes.

**Tabela 1 –** Descrição dos doentes por fractura femoral típica e atípica

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Doentes com fractura, n.º(%)** | |
| **Variável** | **Atípica**  (n=10) | **Típica**  (n=81) |
| **Lado** |  |  |
| Direito | 2 (20,0) | 40 (49,4) |
| Esquerdo | 7 (70,0) | 41 (50,6) |
| Bilateral | 1 (10,0) | 0 (0,0) |
| **Uso de bifosfonatos** | 6 (60,0) | 1 (1,2) |
| Alendronato | 6 (100,0) | 1 (100,0) |
| **Duração do tratamento combifosfonatos (anos)** |  |  |
| Sem uso | 4 (40,0) | 0 (0,0) |
| <5 | 2 (20,0) | 1 (1,2) |
| 5-10 | 3 (30,0) | 0 (0,0) |
| >10 | 1 (10,0) | 0 (0,0) |
| **Sexofeminino** | 10 (100,0) | 68 (83,9) |
| **Idade (anos)** |  |  |
| 65-69 | 3 (30,0) | 7 (8,6) |
| 70-74 | 5 (50,0) | 16 (19,8) |
| 75-79 | 1 (10,0) | 14 (17,3) |
| 80-84 | 1 (10,0) | 20 (24,7) |
| 85-89 | 0 (0,0) | 19 (23,5) |
| 90-95 | 0 (0,0) | 1 (1,2) |
| 95-99 | 0 (0,0) | 4 (4,9) |

**Revisor B comentário 5:**

“Esta errado. O que encontraram foi uma relação estatisticamente significativa entre o uso de bifosfonados e as fraturas atípicas. Porque no caso da relação inversa, como aqui tentam concluir, verificaram que de 10 doentes com fraturasatípicas apenas 6 tomaram bifosfonatos e 4 não tinham registo da sua toma.”

**Resposta 5:**

Aceitamos o comentário, pelo que quer nos objectivos quer na conclusão alterámos a palavra “associação” para “relação”