Caro Editor

Submetemos a versão modificada de acordo com os comentários dos revisores do manuscrito identificado com o ID 8921- Acta Médica Portuguesa - “**TENDÊNCIAS TEMPORAIS DA MORTALIDADE POR CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO EM PORTUGAL: 1955-2014**” da autoria de Cristina Teixeira Ana Maria Pereira, Eugénia Anes, Carina Rodrigues e Maria José Castanheira.

Tivemos em consideração os comentários, sugestões e questões que os revisores colocaram, tal como descriminamos neste documento. Enviamos uma versão com as alterações que fizemos ao texto na qual o que acrescentámos ao texto está sublinhado e o que foi retirado aparece a cinza.

**Revisor A**

**Comentário 1**

“A conclusão mais directa terá que ser que no intervalo de estudo houve um marcado declínio na mortalidade associada ao cancro do colo do útero - embora seja preciso investir na prevenção e rastreio precoce (lesões pré-invasoras)”

**Resposta**

De acordo com esta sugestão com a qual concordamos, modificámos o último parágrafo do “Resumo” e o primeiro parágrafo da seção “Conclusões”

**Comentário 2**

“O artigo deverá focar-se sobre “cancro do colo” e não em “carcinoma”

**Resposta**

De acordo com esta sugestão substituímos, ao longo do texto, a designação “carcinoma” por “cancro”.

**Comentário 3**

Na introdução, tornar o período temporal mais vago (“nas últimas 6 décadas”, por exemplo) – dado que não o intervalo não são exactamente 60 anos e o limite do estudo termina há 3 anos (aliás, é o que já foi feito nos métodos).

**Resposta**

De acordo com esta sugestão substituímos no Resumo a expressão “nos últimos 60 anos” pela expressão “nas últimas seis décadas”.

**Comentário 4**

“No primeiro parágrafo, reportar a dados mais recentes do que 2012”

**Resposta**

A mesma base de dados da qual retirámos informação para 2012, apresenta uma recente atualização para 2018. Assim, alterámos os valores no texto sem necessidade de alterar referência.

**Comentário 5**

“A relação HPV/cancro do colo hoje é considerada praticamente sine qua non – enfatizar”

**Resposta**

De acordo com este comentário, o 2º parágrafo da introdução foi modificado para dar enfase à infeção por HPV na etiologia do cancro do colo do útero (CCU).

**Comentário 6 e Comentário 7**

“A questão das lesões intraepiteliais deve ser bem explicada: não são todas as lesões; da forma como está escrito, a citologia está demasiado enfatizado – parece que o diagnóstico é feito exclusivamente por citologia (que é apenas um teste de rastreio) – quando se caminha a passos largos para o HPV em primeira linha”

“Reforçar a importância do rastreio com o HPV (especialmente dado que se enfatiza – e bem, o papel da vacina)”
**Resposta**

A resposta a estes dois comentários, que estão relacionados entre si ,motivou alterações no 3º parágrafo da introdução no qual abordamos os testes ao HPV como forma de rastreio primário. Foi também introduzida uma nova referência sobre os testes ao HPV (Ronco, G. et al. (2014) Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet 383, 524–532)

**Comentário 8**

“Percebe-se a tentativa de justificação da análise efetuada, embora o impacto de medidas como a vacinação, rastreio organizado, introdução dos testes de HPV não vão ser perceptíveis nesta análise – tal ainda pertence ao futuro. Assim, não permite “reavaliar medidas implementadas”

**Resposta**

De facto, não é possível avaliar o impacto de cada uma das estratégias preventivas em particular. No entanto, esta abordagem permite perceber a abordagem global dos sistemas de saúde ao problema. O reforço de estratégias preventivas terá reflexo na redução de mortalidade, tal como acrescentámos no penúltimo parágrafo da introdução.

**Comentário 9**

“Explicar os motivos porque naqueles anos não foram usados dados da IARC (ausentes na base); ponderar eliminar/restringir a análise até ao ponto em que há dados de anos seguidos.”

**Resposta**

Por não há dados na base de dados do IARC para óbitos por CCU ocorridos em Portugal entre 2004 e 2006, recorremos ao INE, e esta informação foi agora introduzida no 1º parágrafo da seção de métodos. Olhando para os gráficos que mostram a evolução da mortalidade por CCU não encontrámos grandes discrepâncias para os anos 2005-2006, pelo que não sentimos necessidade de restringir a análise para anos subsequentes a 2006.

**Comentário 10**

 “O exercício de reagrupamento em classes de dimensões diferentes pode facilitar a análise – mas é pouco informativo. Em termos de cancro do colo (e especialmente de lesões precursoras) é muito diferente ter 25 ou 39 anos.”

**Resposta**

Concordamos plenamente com este comentário. No entanto, o objetivo do trabalho é avaliar a variação da mortalidade por CCU ao longo do tempo. Antes de reagruparmos grupos etários verificámos o padrão de variação em cada grupo (de cinco em cinco anos) e constituímos os grupos maiores com base em padrões de variação similar.

**Comentário 11**

“O aumento da mortalidade no grupo com mais de 65 anos pode ser uma conclusão injusta: é um grupo sem limite e a longevidade tem aumentado. O denominador tem aumentado nos últimos anos e, por tal, essa maior taxa de mortalidade não surpreende. Nesse grupo vai haver mais limitações em termos de limitações terapêuticas. Claro que se se olhar para dados da Finlândia, por exemplo, onde o rastreio de CCU está em curso há longos anos, tal não se vai verificar...”

 **Resposta**

Concordamos totalmente com este comentário. Alterámos o 8º parágrafo da discussão para mostrar as razões que podem explicar esta mortalidade por CCU em mulheres mais velhas, incluindo o aumento da longevidade.

**Comentário 12**

“Na população mais jovem, a mortalidade diminui à custa de uma menor incidência (rastreio); nas idades mais elevadas estamos sobretudo a avaliar o impacto das abordagens terapêuticas”

**Resposta**

Colocamos no antepenúltimo parágrafo da discussão.

**Comentário 13**

“A evolução no tratamento do cancro do colo foi muito mais do que o advento da RT!”

 **Resposta**

Sim, sem dúvida. Tal como descrevemos no 4º parágrafo da discussão houve profundas mudanças no sistema de saúde em Portugal que permitiram aumentar o acesso e a qualidade do tratamento. Reconhecemos que colocar “nomeadamente através de radioterapia” pode dar uma perspetiva redutora da questão, pelo que alterámos a frase.

**Comentário 14**

“Diagnóstico precoce é uma consequência directa e imediata do rastreio – ainda que oportunístico, fez bastante diferença na incidência e mortalidade”

**Resposta**

Sim, salientamos ao longo do texto a importância que os rastreios tiveram na redução da mortalidade por CCU

**Comentário 15**

“Estadios” não existe – é um erro comum na linguagem médica. Deverá ser utilizado “estádio”

**Resposta**

A designação estadio foi retirada do texto

**Comentário 16**

“Os dados apresentados não permitem inferir nada relativamente ao estádio de diagnóstico. Além do mais, o objectivo do rastreio é detectar lesões pré-invasoras (o carcinoma in situ não é considerado nesta estatística – é igual a uma CIN3)”

**Resposta**

Em resposta ao comentário, alterámos ao 6º parágrafo retirando a abordagem aos estádios de diagnóstico.

**Comentário 17**

“Não me parece “justo” associar a baixa taxa de cobertura dos rastreios organizados à prática privada... Mais provavelmente são questões organizacionais do rastreio. Pense-se, por exemplo, nas mulheres que no CS fazem Pap fora do contexto dos rastreios organizados... A parte criticável da prática privada, é o convencer as mulheres de que devem fazer rastreio anual: ou seja, uma percentagem relativamente pequenas de mulheres é híper-rastreada!”

**Resposta**

Em resposta ao comentário, alterámos ao 7º parágrafo retirando a abordagem à prática privada.

**Comentário 18**

O período de evolução de uma lesão de alto grau (CIN2/CIN3 – HSIL) até à invasão oscilará entre os 10-20 anos – hoje já se discute se é lícito parar o rastreio aos 65 anos, especialmente em realidades como a nossa.

**Resposta**

**Comentário 19**

As estratégias adequadas são perfeitamente conhecidas – não são é implementadas. O uso de testes de HPV – de forma menos frequente e mais espaçada vão resolver esta questão

**Resposta**

Concordamos com o comentário e colocámos no final da discussão e conclusão a importância de intervir através de rastreios e aumentando a adesão a esses rastreios

**Comentário 20**

A maior parte do rastreio oportunístico ocorrerá, muito provavelmente, nos Centros de Saúde.

**Resposta**

**Comentário 21**

“Na maior parte das realidades africanas é preciso juntar à equação o VIH/SIDA”

**Resposta**

Sim, sem dúvida. Abordamos na introdução a relação entre imunossupressão (nomeadamente associada ao VIH/SIDA). Também na discussão abordamos que populações africanas, para além de apresentarem mais risco de infeção por HPV também apresentam maior prevalência de infeção por VIH/SIDA

**Revisor B**

As respostas aos comentários estão colocadas de acordo com a ordem com que aparecem os comentários no documento Word que retirámos da plataforma:

**Comentário 1**

“Sugiro substituição do título por um mais prático: "Evolução temporal da mortalidade por carcinoma do colo do útero em Portugal"

**Resposta**

De acordo com a sugestão alterámos o título do manuscrito

**Comentários 2 a 6**

“Colocar o H em minúscula (PhD)”

“Portugal”

**Resposta**

Corrigimos os erros.

**Comentários 7 a 9**

“Substituir por Obtivemos”

“Através da análise (...), obtivemos a percentagem(...)”

“retirar "c" conforme o novo acordo ortográfico”

**Resposta**

Alteramos o texto em conformidade.

**Comentários 10**

“Adaptar de acordo com as recomendações que constam na conclusão do texto principal”

**Resposta**

Dando resposta a este comentário e tendo em conta as alterações introduzidas para responder ao comentário1 do Revisor A, alterámos a conclusão do texto principal e do resumo, estando agora em conformidade.

**Comentário 11**

“Adaptar de acordo com as alterações efetuadas no resumo em Português”

**Resposta**

O abstract foi alterado

**Comentário 12**

“Sugestão: A Incidência deste carcinoma está fortemente correlacionada com a infeção sexualmente transmissível pelo vírus do papiloma humano (HPV), sendo considerada uma causa necessária embora não suficiente para o desenvolvimento do CCU”.

**Resposta**

As frases em questão foram alteradas tendo em conta não só este comentário, mas também os comentários do Revisor A.

**Comentário 13**

“No seguimento da frase anterior explicitar sucintamente quais os outros co-fatores que contribuem para o desenvolvimento do CCU (ex: tabagismo, imunodepressão, multiparidade,....)”

**Resposta**

Alterámos o 2º parágrafo da introdução para introduzir os outros co-fatores.

**Comentários 14 e 15**

“Trocar a ordem. Ordenar cronologicamente conforme o aparecimento: Primeiro foram introduzidos os testes de rastreio 2º para CCU (citologia). Depois surgiram os testes de rastreio para HPV e a vacina.”

“Uma vez que esclarecem o mecanismo de rastreio (2º) da citologia ,porque não esclarecer também o mecanismo de rastreio (1º) da vacina?? desta forma há ligação com a frase subsequente, que acaba por estar sem seguimento.”

**Resposta**

Na introdução, alterámos o 2º parágrafo e 4º parágrafos para respondermos a estes dois comentários.

**Comentários 16-19**

Sugiro eliminar estas duas palavras e começar a frase com " A monitorização..."

Sugestão: "..problema, permitindo..."

Sugestão" ...implementadas ou até mesmo procurar novas...."

Sugestão:"...estudo consiste numa análise.."

**Resposta**

Corrigimos texto de acordo com estas sugestões.

**Comentário 20**

“Informação desnecessária que apenas vem confundir. Basta a frase seguinte onde estão explicitas as várias classes de grupos etários considerado nos resultados finais.”

**Resposta**

Retiramos o texto a que se refere o comentário.

**Comentários 21 e 22**

“No seguimento do comentário anterior será "agrupados" e não reagrupados”

“permitiu”

**Resposta**

Corrigimos texto de acordo com estas sugestões.

**Comentário 23**

“Sugiro retirar porque a palavra prévia "constante" já pressupõe ausência de pontos de inflexão.”

**Resposta**

Retirámos do texto.

**Comentários 24 e 25**

“No seguimento da frase anterior podem apenas salientar : " Apenas em 1981 observámos uma tendência oposta, com aumento significativo de 1,9%, até ao ano 2011.”

“Estes dados podem ser eliminados do texto uma vez que já se encontram apresentados na tabela 1, a qual está explícita para o leitor. Não devem repetir pormenorizadamente os mesmos resultados quer em texto quer em tabela”.

**Resposta**

Alterámos o texto salientando o apenas os resultados mais importantes.

**Comentários 26 a 28**

 “Eliminar vírgula e colocar ponto final”

“eliminar "mas"”

“Sugestão: "Nas mulheres com idade igual ou superior a 65 anos verificámos um aumento de.."”

**Resposta**

Corrigimos texto de acordo com estas sugestões.

**Comentários 29 e 30**

“eliminar. Dados já apresentados na tabela.”

“Eliminar estes dados. Estão já na tabela...Pode ser substituído por "...aumento significativo até 1969, com subsequente inversão das taxas, através de tendências decrescentes (tabela 1).."

“Fazer ligação das duas frases. Sugestão: " (...) padrão similar da variação da taxa de mortalidade por CCU, verificando-se ausência de alterações significativas, tal como se apresenta na Tabela 1."”

**Resposta**

Alterámos o texto em conformidade com as sugestões.

**Comentários 31 a 42**

“ligeiro aumento, não significativo...”

“Sugestão: Esta superioridade relativamente a outras populações..."”

“colocar vírgula após o 70,”

“repetição frequente de palavras. Sugestão para unir e/ou separar frases: "(...) declínio deste indicador em Portugal, aproximando os valores da mortalidade por CCU entre Portugal e outros países. Contudo, a estagnação destes valores observada desde 1982, colocou Portugal novamente no grupo de países da europa Ocidental com valores mais elevados de mortalidade por este cancro....””

“simplificar. Sugestão: "...doenças (CID), tendo havido três atualizações deste sistema, desde 1970, sendo a mais recente a 10ª revisão.”

“adicionar "para o"”

“Não é profilaxia!!. É rastreio secundário.”

“substituir p "e" por vírgula”

“, o qual foi”

“frase confusa. Sugestão ".. pela maior facilidade de acesso ao diagnóstico precoce e seu tratamento e melhoria da qualidade do mesmo, resultando num aumento da sobrevivência."

“repetição da palavra sobrevivência. Sugiro " Este aumento, como..."”

“colocar vírgula após CCU.”

**Resposta**

Alterámos o texto em conformidade com as sugestões.

**Comentário 43**

“ideia repetida em parágrafo anterior. Ponderar a reformulação da frase com a informação que vem

**Resposta**

Reformulámos o 5º e 6º parágrafos da discussão para evitar repetição de ideias.

**Comentário 44**

“Onde estão estes resultados??Foram inferidos da taxa de mortalidade? Não apresentaram os dados com a gravidade das lesões ao diagnóstico, logo não podem colocar esta afirmação!!!!!”

**Resposta**

Alterámos ao 6º parágrafo retirando a abordagem aos estádios de diagnóstico, dado que nada se pode inferir sobre gravidade das lesões.

**Comentários 45 a 58**

“para rastreio secundário”

“rastreio”

“substituir por "de forma oportunISTA"”

“rastreio oportunista”

“Em Portugal, à semelhança do observado em Espanha,”

“mais avançada”

“eliminar”

“poderá”

“oportunista”

“eliminar”

“As...”

“a existência de uma...”

“no nosso País.”

**Resposta**

Alterámos o texto em conformidade com as sugestões.

**Comentário 59**

“O investimento nos rastreios têm-se verificado nas últimas décadas. Houve o avanço de um simples rastreio secundário com citologia para um rastreio com pesquisa de HPV,com eficácia superior à citologia. Parece-me que a falha estará na adesão da população aos rastreior e na falha de implementação dos mesmos nalguns locais geográficos.

Por outro lado, o rastreio secundário deve ser mantido à mesma nas mulheres vacindas. É recomendação.

Sugiro: "incentivos à participação nos mesmos com esclarecimento e promoção à maior adesão por toda a população portuguesa feminina, quer sejam vacinadas ou não."”

**Resposta**

Alterámos o último parágrafo da discussão em conformidade com esta sugestão

**Comentário 60**

“Esta conclusão leva a uma interpretação errada. O artigo é referente a 6 décadas. Estão a colocar a conclusão apenas das últimas três décadas. Devem primeiro mostrar que houve um decréscimo significativo nas primeiras décadas. Caso contrário parece que estamos a manter as taxas elevadas observadas na década de 50”

**Resposta**

Alterámos a conclusão de forma a contemplar todo o período em análise.

**Comentário 61**

“Os programas de prevenção são reformulados. O que se tem de reformular é a capacidade de transmissão à população em geral a importaância na participação ativa dos rastreio oferecidos e existentes nos sistema de saude.Talvez com mais palestras de promoção de saude, publicidade....”

**Resposta**

Alterámos a conclusão de forma a contemplar todo o período em análise.

**Comentários relativos à formatação das referências bibliográficas**

“Antes da data colocar ponto "."”

“De acordo com as recomendações da Acta Médica, " Nas referências com 6 ou menos autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores, devem ser nomeados os primeiros 6, seguido de et al"”

**Resposta**

Formatámos as referências bibliográficas de acordo com as indicações.