**Página de Rosto**

**Título em Português**

ECMO em recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita – a experiência de um centro de referência de ECMO em Portugal

**Título em Inglês**

ECMO in neonates with congenital diaphragmatic hernia – the experience of a Portuguese ECMO referral center

**Autores e filiação**

**Mariana Miranda1,2, Francisco Abecasis1,Sofia Almeida****1, Erica Torres1, Leonor Boto1, Cristina Camilo1, José Pedro Neves3, Miguel Abecasis3, Miroslava Gonçalves4, Carlos Moniz5, Marisa Vieira1**

1 – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos, Serviço de Pediatria Médica do Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. Lisboa, Portugal;

2 – Serviço de Pediatria, Departamento da Mulher e Criança, Hospital Espírito Santo de Évora, E.P.E., Évora, Portugal;

3 – Serviço de Cirurgia Cardiotorácica, Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental. Lisboa, Portugal;

4 – Serviço de Cirurgia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. Lisboa, Portugal;

5 – Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE. Lisboa, Portugal;

**Título breve para cabeçalho**

ECMO em recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita

**Declaração de Conflito de Interesse**

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento**

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados**

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética da instituição onde decorreu o estudo e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Contagem de Palavras do texto**

3448 palavras.

**Contagem de Palavras do resumo**

317 palavras.

 **Número de figuras e tabelas**

5 Tabelas.

**Resumo em Português**

**Introdução**: A utilização de oxigenação por membrana extracorporal é considerada por muitos autores como um dos mais importantes avanços tecnológicos nos cuidados de recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita . O principal objetivo deste estudo foi reportar a experiência de um centro de oxigenação por membrana extracorporal Português no tratamento de hérnia diafragmática congénita.

**Material e métodos:** Estudo retrospetivo descritivo dos recém-nascidos com hérnia diafragmática congénita com necessidade de suporte de oxigenação por membrana extracorporal, numa Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos de janeiro de 2012 a dezembro de 2019. Colheita de dados com recurso ao registo da Extracorporeal Life Support Organization e registo da unidade.

**Resultados:** Incluídos 14 RNs, todos com hérnia diafragmática congénita esquerda, num total de 15 ciclos de oxigenação por membrana extracorporal veno-arterial.

Mediana de idade gestacional de 38 semanas e de peso ao nascer de 2,950kg. Reparação cirúrgica realizada antes da entrada em oxigenação por membrana extracorporal em 6, durante em 7 e após em 1 caso. Mediana de idade de colocação de 3,3 dias e média de duração do ciclo de 16 dias. Previamente todos os RNs apresentavam hipoxemia e acidose grave apesar de suporte ventilatório otimizado, com terapêutica com oxido nítrico e inotrópicos. Após 24h em oxigenação por membrana extracorporal, verificou-se correção de acidose, melhoria de oxigenação e estado hemodinâmico. Todos os ciclos apresentaram complicações mecânicas, sendo a mais frequente a presença de coágulos no circuito. As complicações fisiológicas mais frequentes foram as hemorrágicas e embólicas (3 recém-nascidos sofreram acidente vascular cerebral isquémico durante o ciclo). Cinco crianças (35,7%) morreram, todos associados a complicações (2 acidente vascular cerebral, 2 hemorragia maciça e uma descanulação acidental). A doença pulmonar crónica, má progressão ponderal e atraso do desenvolvimento psicomotor foram as morbilidades a longo prazo mais frequentes.

**Discussão e conclusão:** A taxa de sobrevivência foi superior à reportada no relatório da Extracorporeal Life Support Organization de 2017 (67% versus 50%). As complicações mecânicas e hemorrágicas foram muito prevalentes.

**Palavras-chave:** Oxigenação por membrana extracorporal (ECMO); Hérnia diafragmática congénita;Extracorporeal Life Support Organization (ELSO); Veno-arterial; Cuidados Intensivos Neonatais e Pediátricos.

**Abstract**

**Introduction:** The use of extracorporeal membrane oxygenation is considered by many authors as one of the most important technological advances in the care of newborns with congenital diaphragmatic hernia. The main objective of this study was to report the experience of a Portuguese extracorporeal membrane oxygenation center in the treatment of congenital diaphragmatic hernia.

**Material and methods:** Descriptive retrospective study of newborns with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation support in a Pediatric Intensive Care Unit from January 2012 to December 2019. Data collection using the Extracorporeal Life Support Organization registration and unit data base.

**Results:** Included 14 newborns, all with left congenital diaphragmatic hernia, in a total of 15 venoarterial extracorporeal membrane oxygenation cycles. Median gestational age of 38 weeks and birth weight of 2,950kg. Surgical repair performed before entry into extracorporeal membrane oxygenation in 6, during in 7 and after the cycle in one newborn. Average age at placement of 3,3 days and median cycle duration of 16 days. Before all newborns had severe hypoxemia and acidosis despite optimized ventilatory support, with nitric oxide and inotropic therapy. After 24h on extracorporeal membrane oxygenation, there was correction of acidosis, improvement of oxygenation and hemodynamic stability. All cycles presented mechanical complications, the most frequent being the presence of clots in the circuit. The most frequent physiological complications were hemorrhagic and embolic (3 newborns suffered an ischemic stroke during the cycle). Five newborns (35,7%) died, all associated with complications (2 strokes, 2 massive bleeding and one accidental decannulation). Chronic lung disease, poor weight gain and psychomotor developmental delay were the most frequent long-term morbidities.

**Discussion and conclusion:** Survival rate was higher than reported in 2017 Extracorporeal Life Support Organization report (67% versus 50%). Mechanical and hemorrhagic complications were very prevalent.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); Congenital diaphragmatic hernia; Extracorporeal Life Support Organization (ELSO); Venoarterial; Neonatal and Pediatric Intensive Care.

**Introdução**

A hérnia diafragmática congénita (HDC) é uma condição complexa responsável por significativa morbilidade e mortalidade na população neonatal, com uma incidência de 1 a 3 por 10,000 recém-nascidos (RNs) vivos na Europa (dados da *EUROCAT Registry of Congenital Anomalies*).1-2 Consiste num defeito do diafragma que permite a herniação dos órgãos abdominais para o tórax, comprometendo o normal desenvolvimento do pulmão ipsilateral e contralateral.

A mortalidade e morbilidade nos RNs com HDC está principalmente relacionada com combinação de hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar, responsáveis por insuficiência respiratória grave nas primeiras horas após o nascimento. Na hipoplasia pulmonar, o processo de geração de novos vasos (vasculogénese) e ramificação progressiva dos mesmos (angiogénese) estão comprometidos, com perfusão inadequada do pulmão e impossibilidade de acomodar o débito ventricular direito (com shunt direito–esquerdo). A vascularização pulmonar anormal, hipoxemia, acidose e lesão pulmonar associada à ventilação mecânica determinam que estes RNs tenham risco aumentado de desenvolver hipertensão pulmonar persistente do RN (HPPRN), com pior prognóstico em RNs prematuros, com anomalias cromossómicas ou outras malformações. A HDC pode ainda acompanhar-se com diferentes graus de hipoplasia e disfunção do ventrículo esquerdo, normalmente transitória, com resolução após 7 a 10 dias de vida.3-4

A taxa de sobrevivência pós-natal nos centros terciários melhorou lentamente, atualmente com taxas relatadas de 70 a 92%, em paralelo com a alteração dos protocolos de tratamento destes RNs.5,6 A intervenção cirúrgica precoce nos RNs gravemente doentes foi substituída por estabilização com suporte pré-operatório intensivo, com o objetivo de evitar a lesão pulmonar, seguido da correção cirúrgica. Importantes avanços nos cuidados perinatais nas últimas décadas ajudaram na melhoria dos cuidados prestados a estes RNs, incluindo a adoção de parâmetros de ventilação mínimos e hipercapnia permissiva, a disponibilidade de óxido nítrico inalado (NO), ventilação de alta frequência oscilatória (VAFO) e oxigenação por membrana extracorporal (ECMO).4-6

Vários estudos confirmaram o beneficio do ECMO na melhoria da sobrevivência de crianças com HDC gravemente doentes, especificamente o seu papel como terapêutica de resgate e estabilização peri-operatória.7,8 Contudo é importante relembrar que o ECMO está associado a um significativo conjunto de complicações, inerentes à própria técnica, que podem causar importante mortalidade e morbilidade entre os sobreviventes.3

Existe uma lacuna de dados nacionais neste tema, com apenas 4 casos nacionais descritos.9-10 O principal objetivo deste estudo foi descrever a experiência de um centro Português de ECMO no tratamento de HDC, incluindo os critérios usados para iniciar ECMO, complicações reportadas, mortalidade e morbilidade a curto e longo prazo.

**Métodos**

Estudo retrospetivo descritivo com avaliação dos RNs (idade ≤ 28 dias) com HDC com necessidade de ECMO para suporte cardiorrespiratório, na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIPed), centro de referência em ECMO do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, durante um período de 8 anos (janeiro de 2012 a dezembro de 2019).

A colheita de dados foi realizada com recurso ao registo da unidade e registo ELSO (*Extracorporeal Life Support Organization*), organização internacional de registo de doentes que realizaram ECMO. Incluiu a colheita dos seguintes dados: características demográficas; historial médico pré e neonatal; malformações/ anomalias congénitas associadas; ventilação e terapêuticas pré-ECMO; tempo de reparação cirúrgica; avaliação hemodinâmica e gasimétrica pré e em ECMO; características do ciclo de ECMO; complicações, mortalidade e morbilidade associadas ao ECMO.

Parto pré-termo foi definido como ocorrido antes ou até as 37 semanas completas de gestação e parto de termo foi definido como entre 37 semanas e as 40 semanas mais 6 dias. As malformações/ anomalias congénitas pesquisadas incluíram anomalias anatómicas e cromossómicas.

A ventilação mecânica foi classificada como VAFO ou ventilação mecânica convencional. Outras variáveis ​​pré-ECMO pesquisadas incluíram infeções documentadas, parâmetros de ventilação mecânica (mediana de pico de pressão inspiratória, de pressão positiva no final da expiração e de pressão média das vias aéreas, tipo e duração da ventilação) e gasimetria arterial (pH, PaCO2, PaO2 e SaO2). O índice de oxigenação, definido como a (pressão média das vias aéreas × fração inspirada de oxigênio [FiO2] × 100) / PaO2) foi calculado a partir dos dados fornecidos pelo registo ELSO.

O modo do ECMO foi categorizado em veno-arterial (VA) ou veno-venoso (VV). Foi também registado o número de ciclos de ECMO em cada RN.

As complicações ocorridas durante o período em ECMO foram categorizadas como mecânicas ou fisiológicas, de acordo com as classificações do registo ELSO. As complicações mecânicas incluem: falência da membrana oxigenadora; falência da bomba; rotura dos circuitos; problemas com as cânulas (mau posicionamento, obstrução por coágulos); embolia gasosa. As complicações fisiológicas incluem: hemorragia (no território cirúrgico, local de inserção da cânula, hemopericárdio, retroperitoneu, sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal e pulmonar); lesão renal aguda, definida como creatinina sérica > 1,5 mg/dl e/ ou necessidade de terapêutica de substituição renal (diálise ou hemodiafiltração veno-venosa contínua); lesão do SNC, incluindo convulsões (evidência clínica e/ ou eletrográfica), evidência imagiológica de lesão isquémica ou hemorrágica do SNC; desequilíbrios hidroeletrolíticos e metabólicos; complicações cardíacas, incluindo hipertensão, arritmias, isquemia, tamponamento cardíaco e uso de agentes inotrópicos/ vasopressores; e outras complicações, incluindo infeções, pneumotórax, hemólise e úlceras de pressão. Para todas as complicações registadas foram pesquisadas morbilidade e mortalidade associadas.

Foi realizada a análise de dados de seguimento de longo prazo, tendo sido considerados os RN com mínimo de 1 ano após fim de ciclo de ECMO. Foram consideradas como sequelas major a paralisia cerebral, cegueira, surdez, alterações profundas da compreensão e epilepsia. A existência e grau de doença pulmonar crónica foi definida de acordo com os critérios do consenso de 2001 do NICHD (*National Institute of Child health and Human Development*) de displasia broncopulmonar. O diagnóstico de atraso do desenvolvimento psicomotor foi realizado por pediatra da área do Desenvolvimento infantil. A má progressão ponderal foi definida como peso abaixo do percentil 3 ou cruzamento de mais de dois percentis nas curvas de crescimento da Organização Mundial de Saúde de 2006, em vigor em Portugal.

Foi realizada análise estatística descritiva dos dados com uso de *Microsoft Excel©*. O *outcome* primário estudado foi a morte antes da alta hospitalar. Este estudo foi realizado de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Investigação Clínica e Ética da instituição, tratando-se de um estudo observacional com confidencialidade e privacidade de dados, dada a utilização de dados de uma plataforma internacional.

**Resultados**

**Amostra**

No período de 8 anos, 14 crianças com HDC necessitaram de suporte cardiopulmonar em ECMO, perfazendo um total de 15 ciclos. As característica da amostra estão resumidas na ***Tabela 1***.

O tempo de reparação cirúrgica da HDC variou, sendo que 8 RNs realizaram reparação durante o ciclo de ECMO, 5 antes de colocação em ECMO e um após ciclo de ECMO. A técnica cirúrgica realizada foi por laparotomia em todos os casos, com colocação de prótese diafragmática em metade.

A mediana de idade dos RNs quando colocados em ECMO foi de 3,3 dias de vida. Antes do início da técnica todos os RNs tinham atingido o máximo de otimização terapêutica: apresentavam hipoxemia (mediana de índice de oxigenação de 81,8) e acidose grave apesar do suporte ventilatório e cardiovascular, com ventilação mecânica convencional/ VAFO com parâmetros ventilatórios agressivos e sob 100% de oxigénio, oxido nítrico e terapêutica com inotrópicos (ver ***Tabelas 1 e 2***). Um dos RN que foi colocado em ECMO tinha sofrido uma paragem cardíaca prévia, com recuperação após curto período de reanimação cardiovascular.

O método de ECMO utilizado em todos os RNs foi o VA com drenagem através da canulação da veia jugular interna direita com cânulas Bio-Medicus**®** de 8F a 12F e retorno através da canulação da artéria carótida primitiva direita com cânulas de 8F a 10F. A canulação foi sempre realizada por técnica cirúrgica com desbridamento e exposição dos vasos.

A média ± DP de duração do ECMO foi de 384 ± 196 horas (16 dias ± 8,2 dias), com necessidade de descontinuação do ECMO em 4 casos, em dois devido a complicações técnicas (um com descanulação acidental e um caso de falência da bomba) e nos outros dois por morte do RN em ECMO ou decisão de limitação de cuidados por mau prognóstico, nomeadamente por lesões neurológicas graves.

**Evolução em ECMO**

A evolução clínica em ECMO, representada pela avaliação hemodinâmica e gasimétrica pré e às 24 horas em ECMO (***vide* *Tabela 2***), foi claramente benéfica: redução de parâmetros de ventilação para valores mínimos de repouso, observando-se uma melhoria significativa da oxigenação; correção de acidose grave; e evidente melhoria do estado hemodinâmico, com a mediana de pressão arterial média a evoluir de 35 para 45 após 24h de ECMO. O débito da bomba de ECMO 24h após o início de ECMO variou entre 0,26 e 0,45 L/min.

**Complicações associadas ao ECMO**

 A descrição das complicações reportadas durante ECMO está na ***Tabela 3***. Todos os ciclos de ECMO apresentaram complicações mecânicas, sendo a mais frequente a presença de coágulos no circuito, levando a múltiplas mudanças de circuito e remoção frequente de coágulos. As complicações fisiológicas mais frequentes foram as hemorrágicas, a infeção comprovada por cultura, o desenvolvimento de pneumotórax e quilotórax. É importante ainda referir as complicações no sistema nervoso central, nomeadamente o acidente vascular cerebral isquémico que foi relatado em 3 RNs, associado a alta mortalidade e morbilidade (dois destes RNs faleceram nesta sequência e o outro apresenta tetraparésia espástica sequelar).

**Mortalidade e morbilidade**

Verificou-se o óbito em cinco RNs, incluindo os quatro casos de necessidade de descontinuação de ECMO. A mediana de dias entre a colocação em ECMO e morte foi de 14 (intervalo entre 3 e 27). O RN que necessitou de 2 ciclos de ECMO sobreviveu.

Os cinco óbitos que ocorreram estiveram todos associados a complicações hemorrágicas ou embólicas: um RN apresentou acidente vascular cerebral isquémico extenso após realização de septostomia de Rashkind emergente por dilatação das cavidades esquerdas secundária ao fluxo do ECMO na aorta; um RN apresentou acidente vascular cerebral após um episódio de interrupção súbita do circuito com necessidade de manobras de reanimação; um RN morreu por hemorragia cerebral, pulmonar e gastrointestinal maciça após correção cirúrgica da HDC durante ciclo de ECMO; um RN morreu por hemorragia maciça por dreno abdominal e torácico, com necessidade de suspender o ECMO devido à impossibilidade de realizar anticoagulação; o último RN morreu por descanulação acidental após substituição de cânula arterial.

Quando comparamos o grupo de RNs sobreviventes com os não sobreviventes (**vide *Tabela 4***), apesar dos grupos serem pequenos e não permitirem tratamento estatístico, é visível que o grupo não sobrevivente era constituído por RNs mais prematuros e com menor peso ao nascer.

Todas as nove crianças sobreviventes foram acompanhadas em consulta de seguimento pós-ECMO por equipa da unidade de cuidados intensivos, consulta de desenvolvimento, cirurgia pediátrica e pneumologia pediátrica, com tempo médio de seguimento de 4,8 anos (intervalo de um a oito anos). A má progressão ponderal, atraso do desenvolvimento psico-motor e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar moderada a grave foram as morbilidades a longo-prazo mais frequentes (vide ***Tabela 5***). Uma criança desenvolveu sequelas neurológicas graves e irreversíveis, com tetraparésia espástica sequelar e epilepsia.

**Discussão**

**ECMO na HDC**

Os RNs com HDC frequentemente apresentam insuficiência cardiorrespiratória grave no período imediato pós-parto e primeiras semanas de vida, sendo a indicação mais comum de ECMO por insuficiência respiratória neonatal e representando cerca de 28% de todas as indicações de ECMO no período neonatal.7 Neste sentido, é lógica e fundamental a discussão e eventual referenciação pré-natal para um centro de ECMO, sobretudo nos casos com maior gravidade, de forma a evitar um transporte inter-hospitalar em ECMO, caso seja necessária esta técnica.

Embora as taxas de sobrevivência superiores a 70% sejam possíveis para as crianças com HDC, para as que requerem ECMO a taxa de sobrevivência reportada é de cerca de 50%, valor que se tem mantido estável nas duas últimas décadas. A taxa de sobrevivência de RNs com HDC em ECMO na nossa população foi de 67%, superior à taxa de 50% reportada no último ELSO *Registry Report* que avalia a HDC separadamente (dados referentes ao ano de 2017, relativos a 7,889 ciclos de ECMO de RNs com HDC).7 Esta dificuldade em melhorar a taxa de sobrevivência pode ser explicada em parte pela seleção dos RNs, visto que apenas os RNs em estado mais grave, que não são candidatos a correção cirúrgica precoce ou com hipertensão pulmonar grave, serão candidatos para ECMO. 6,7,11,12

A lógica da utilização de ECMO nestes RNs deve-se a que a reatividade vascular pulmonar e hipertensão pulmonar irão espontaneamente melhorar nas primeiras semanas de vida e, apesar da hipoplasia pulmonar permanecer, o suporte cardiopulmonar fornecido pelo ECMO pode ser fundamental até ultrapassar este período.

Contudo, a abordagem do RN com HDC em ECMO é complexa e existem ainda várias questões em aberto apesar da extensa investigação, incluindo a seleção apropriada dos RNs para ECMO, o melhor tempo de correção cirúrgica e o tratamento da hipertensão pulmonar na presença de *shunts* fetais persistentes. As causas de morte em ECMO mais frequentes são a hipertensão pulmonar, insuficiência respiratória ou complicações, como hemorragia ou embolia.

Vários estudos identificaram fatores de risco associados a aumento da mortalidade de RNs com HDC em ECMO, incluindo o baixo peso ao nascer, a presença de acidemia e/ ou hipoxemia refratária. As contraindicações para a realização de ECMO incluem patologias irreversíveis e pré-existentes que limitem de forma significativa a qualidade de vida, como lesões graves do sistema nervoso central.3-5 O peso do RN e a necessidade de anticoagulação sistémica são as principais limitações técnicas, contudo a maioria das contraindicações é relativa, devendo o caso ser sempre discutido com um centro de ECMO.

Embora não existam critérios uniformemente estabelecidos para a iniciação de ECMO, a maioria das unidades considera ECMO para RNs com mais de 2 kg de peso e mais de 34 semanas de idade gestacional, sem outras anomalias limitadoras da vida, após atingido o máximo de otimização do suporte ventilatório e cardiovascular. Esta unidade segue as recomendações da CDH EURO *Consortium Consensus* de 2015, descritas na tabela 6.

As recomendações atuais para os RNs com HDC apoiam o conceito de minimizar o barotrauma através de limitações no pico da pressão das vias aéreas e sugerem que o início precoce de ECMO, em RNs em que esta estratégia falha, pode prevenir a lesão pulmonar. 6,7

**Modo de ECMO para a HDC**

Apesar de historicamente a maioria das crianças com HDC ter sido tratada com ECMO veno-arterial (VA), alguns estudos sugerem que o ECMO veno-venoso (VV) pode ser igualmente eficaz. 6,8,13

Muitos RNs com HDC necessitam de ECMO por compromisso cardiovascular devido a sobrecarga cardíaca direita secundária a hipertensão pulmonar grave e, em alguns casos, hipoplasia ventricular relativa com hipertensão venosa pulmonar. O ECMO VA permite diminuir o volume direcionado ao coração direito, ajudando a recuperação deste apesar da persistente elevação da resistência vascular pulmonar. No entanto, o ECMO VA está associada a manipulação e laqueação da carótida e um maior risco de complicações, particularmente hemorrágicas, o que é relevante nestes RN que podem necessitar de tratamento cirúrgico durante o ECMO. Outra complicação que encontrámos associada ao ECMO VA foi o débito excessivo induzindo hipertensão arterial sistémica e disfunção ventricular esquerda grave.

O ECMO VV é tecnicamente desafiador em RNs pequenos, mas permite preservar o fluxo sanguíneo pulmonar com sangue oxigenado, o que aumenta a vasodilatação pulmonar.

Os dados sobre a associação entre o modo de ECMO e a mortalidade são inconclusivos e vários estudos mostraram resultados de sobrevida equivalentes para as duas técnicas. Contudo, o ECMO VV parece ter tendência para um perfil de risco de complicações neurológicas menor, sendo considerado por vários autores o método preferencial para RNs com HDC. No entanto, se esta técnica falhar, a conversão de ECMO VV para VA está associada a um aumento de mortalidade de 56%.8,13 Todos os RNs incluídos no nosso estudo realizaram ECMO VA, a maioria pela existência de hipertensão pulmonar grave com necessidade de suporte cardiovascular só possível pela técnica VA. Outro fator que influenciou a escolha da técnica neste grupo etário foi o facto de não existirem cânulas de duplo lúmen aramadas disponíveis no mercado português na altura em que iniciámos o programa de ECMO, sendo queatualmente foram retiradas do mercado a nível internacional. Sem estas cânulas não é possível fazer ECMO VV em RNs com segurança, pois a veia femoral neste grupo etário é demasiado pequena para possibilitar a canulação e as cânulas de duplo lúmen em PVC podem colapsar com as bombas centrífugas que se usam atualmente.

**Tempo de correção cirúrgica**

A abordagem em relação ao tempo de correção cirúrgica durante ECMO é muito variável entre centros: alguns defendem a correção precoce (< 72 horas) para permitir uma recuperação pulmonar mais precoce, enquanto outros defendem correção mais tardia após o ciclo de ECMO para minimizar as complicações hemorrágicas. O desenvolvimento da terapêutica anti-fibrinolítica possibilitou a diminuição do risco hemorrágico durante a correção cirúrgica em ECMO.

Vários estudos sugeriram que a sobrevida é melhor na correção em ECMO precoce e na correção pós-descanulação, contudo os estudos são inconclusivos sobre qual destas é mais vantajosa. Apesar de nos últimos anos ter-se assistido a alguma evolução na correção pós-descanulação, ainda poucos centros no mundo realizam esta técnica.14-16 Na nossa amostra apenas um RN realizou correção cirúrgica após ciclo de ECMO e apesar do bom resultado neste caso, não foi possível retirar conclusões sobre a influência do *timing* de correção cirúrgica na taxa de sobrevivência.

**Mortalidade e morbilidade de RNs com HDC em ECMO**

Os tempos médios dos ciclos de ECMO reportados aumentaram nas últimas décadas para mais de 200 horas por ciclo, em comparação com aproximadamente 150 horas na década de 1990.7 A média de duração do ciclo de ECMO na nossa amostra foi 125 horas mais longo do que a reportada no último ELSO *Registry Report* 2017 (384 *versus* 259 horas, dados referentes a crianças com HDC).7

Ciclos de ECMO mais longos e menores taxas de sobrevivência sugerem que o ECMO é cada vez mais utilizado como terapêutica de resgate em pacientes gravemente doentes e/ou com mais comorbilidades associadas.4 Os limites da duração de tratamento em ECMO ainda não estão estabelecidos, apesar de dados sugerirem que para além de 4 a 6 semanas parece ter utilidade limitada: taxa de sobrevivência à data de alta de 56% às 2 semanas de ECMO, 43% às 4 semanas, 15% às 5 semanas e após os 40 dias de ECMO não houve sobreviventes.4,17

A HDC do lado direito ocorre em cerca de 25% de todos os casos e está associada a um aumento da gravidade da hipoplasia pulmonar, com maior necessidade de terapêutica vasodilatadora pulmonar e traqueostomia.18 Na nossa amostra não tivemos nenhum caso de HDC do lado direito.

Como já referido, o ECMO está associado a risco de complicações e morbilidade significativas, inerentes à própria técnica. As complicações mecânicas e hemorrágicas foram muito prevalentes na nossa amostra e, como referido, importantes fatores contribuidores para os desfechos desfavoráveis. Ao longo do tempo, estas complicações levaram a algumas mudanças na estratégia de anti-coagulação. As principais mudanças foram o uso de anti-agregação com ácido acetil-salicílico na ausência de hemorragia, doseamento e correção dos níveis de anti-trombina III e desenvolvimento de técnicas para remoção de coágulos das cânulas sem necessidade de substituição das mesmas.

A incidência de doença pulmonar crónica ou displasia broncopulmonar em sobreviventes de HDC reportada é de 33-52%, contudo os estudos mostram que nos RNs que realizaram ECMO esse valor pode aumentar em cerca de 9 vezes.17 Na nossa amostra, a doença pulmonar crónica moderada a grave com necessidade de oxigenioterapia prolongada foi bastante prevalente, afetando 7 das 8 crianças sobreviventes com tempo suficiente de seguimento (87%).

O risco de sequelas neurológicas é maior nos sobreviventes que necessitaram de ECMO, incluindo perda auditiva neurossensorial, atraso do desenvolvimento psico-motor e perturbação do espectro do autismo. A utilização de ECMO está também associada a um risco 17 vezes maior de má progressão ponderal aos 12 meses de vida. Todas estas possíveis morbilidades tornam muito importante o seguimento em consulta destas crianças até à adolescência.19

**Conclusão**

Apesar dos avanços tecnológicos nos cuidados respiratórios dos RNs e da melhoria da segurança do ECMO, as taxas de sobrevivência de RNs com HDC continuam baixas. A utilização da ECMO permite a sobrevivência em casos mais graves, mas não é isenta de riscos: em cerca de um terço a metade dos casos não evita a morte e está associada a significativo risco de morbilidade pulmonar e neurológica nos sobreviventes. As variações entre centros refletem muitas vezes diferentes critérios na seleção dos RNs com HDC que recebem suporte de ECMO.

No nosso estudo, a taxa de sobrevivência de RNs com HDC em ECMO foi superior à média dos registos internacionais. Apesar de este estudo apresentar limitações importantes, incluindo ser baseado numa amostra pequena, unicêntrico e com limitado tempo de seguimento, permite conhecer a realidade de um centro de referência do nosso país. Pretende-se também uma maior sensibilização dos Obstetras, Neonatologistas e Cirurgiões Pediátricos para a importância da discussão e referenciação atempada dos casos de HDC grave para um centro de referência de ECMO.

**Agradecimentos**

 Os autores gostariam de agradecer a todos os profissionais envolvidos nos cuidados destes RNs em ECMO e às famílias que confiaram na equipa para implementar uma técnica pioneira no país.

**Bibliografia**

1 – European Platform on Rare Disease Registration. https://eu-rd-platform.jrc. ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence. Acessed at 23/08/2019;

2 – McGivern MR, Best KE, Rankin J, Wellesley D, Greenlees R, Addor M-C, et al. Epidemiology of congenital diaphragmatic hernia in Europe: a register-based study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F137-44. doi 10.1136/archdischild-2014-306174;

3 – Van den Hout L, Reiss I, Felix JF, HopWCJ, Lally PA, Lally KP, et al. Risk factors for chronic lung disease and mortality in newborns with congenital diaphragmatic hernia. Neonatology 2010;98:370-80. doi: 10.1159/000316974;

4 – Turek JW, Nellis JR, Sherwood BG, Kotagal M, Mesher AL, Thiagarajan RR, et al. Shifting Risks and Conflicting Outcomes—ECMO for Neonates with Congenital Diaphragmatic Hernia in the Modern Era. J Pediatr 2017;190:163-8. doi.org10.1016/j.jpeds.2017.08.010;

5 – Jancelewicz T, Brindle ME, Harting MT, Tolley EA, Langham Jr. MR, Lally PA, et al. On behalf of the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Risk Stratification in Newborns with Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH). Journal of Pediatric Surgery 53 (2018) 1890–1895. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.04.014;

6 – Snoek KG, Reiss IKM, Greenough A, Capolupo I, Urlesberger B, Wessel L, et al. Standardized Postnatal Management of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia in Europe: The CDH EURO Consortium Consensus – 2015 Update. Neonatology 2016;110:66–74. doi: 10.1159/000444210;

7 – International Summary of ELSO Registry Report. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). January, 2017. http://www.elso.org/registry. Acessed at 23/08/2019;

8 – Delaplain PT, Jancelewicz T, Nardo MD, Zhang L, Yu PT, Cleary JP, et al. Study by ELSO CDH Interest Group. Management preferences in ECMO mode for congenital diaphragmatic hernia. Journal of Pediatric Surgery. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.019;

9 – Marques R, Pereira S, Abecasis F, Valente S, Neves JP, Abecasis M, et al. Uso de oxigenação extra corporal (ECMO) em recém-nascidos com hernia diafragmática congénita – dois casos de sucesso. Acta Pediatr Port 2013;44(4):172-5. doi: 10.1007/s00383-010-2624-3;

10 - Rocha G, Soares P, Henriques-Coelho T, Correia-Pinto J, Monteiro J, Guimarães H, et al. Neonatal extracorporeal membrane oxygenation:Initial experience of Hospital de São João. Rev Port Pneumol. 2014;20(6):336---340. doi: 10.1016/j.rppneu.2014.02.004;

11 – Golden J, Jones N, Zagory J, Castle S, Bliss D. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia repair on extracorporeal life support. Pediatr Surg Int, 2017; 33(2): 125-131. doi: 10.1007/s00383-016-4002-2;

12 – Murthy K, Pallotto EK, Gien J, Brozanski BS, Porta NF, Zaniletti I, et al. Predicting death or extended length of stay in infants with congenital diaphragmatic hernia. J Perinatol 2016; 36(8): 654-9. doi: 10.1038/jp.2016.26;

13 – Guner YS, Khemani RG, Qureshi FG, Wee CP, Austin MT, Dorey F, et al. Outcome analysis of neonates with congenital diaphragmatic hernia treated with venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. J Pediatr Surg 2009; 44(9): 1691-701. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.017;

14 – Robertson JO, Criss CN, Hsieh LB, Matsuko N, Gish JS, Rodrigo A. Mon RA, et al. Comparison of early versus delayed strategies for repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. Journal of Pediatric Surgery 53 (2018) 629–634. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.10.056;

15 – Partridge EA, Peranteau WH, Rintoul NE, Herkert LM, Flake AW, Adzick NS, et al. Timing of repair of congenital diaphragmatic hernia in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Journal of Pediatric Surgery 50 (2015) 260–262. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.11.013;

16 – Glenn IC, Abdulhai S, Lally PA, Schlager A, for the Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Early CDH repair on ECMO: Improved survival but no decrease in ECMO duration (A CDH Study Group Investigation). Journal of Pediatric Surgery. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.063;

17 – Wynn J, Krishnan U, Aspelund G, Zhang Y, Duong J, Stolar CJ, et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management. J Pediatr 2013; 163(1): 114-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.036;

18 – Partridge EA, Peranteau WH, Herkert L, Rendon N, Smith H, Rintoul NE, Flake AW, Adzick NS, Hedrick HL. Right- versus left-sided congenital diaphragmatic hernia: a comparative outcomes analysis. J Pediatr Surg. 2016 Jun;51(6):900-2.

19 – Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Gerdes M, Bernbaum J, Antiel RM, et al. Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age in congenital diaphragmatic hernia. J Pediatr Surg 2017;3;52(3):437-43. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.008.

**Tabelas**

|  |
| --- |
| **Tabela 1 – Características da amostra de recém-nascidos com HDC em ECMO** |
| **Total de crianças com HDC em ECMO, *n*****Total de ciclos de ECMO, *n*** | 1415 |
| **Género masculino, *n* (%)****Diagnóstico pré-natal, *n* (%)****HDC do lado esquerdo, *n* (%)****Malformações/ anomalias congénitas associadas, *n* (%)****Abordagem pré-natal (balão intra-traqueal), *n* (%)****Parto pré-termo, *n* (%)****Idade gestacional, mediana (min, máx)****Peso ao nascer, gramas, mediana (min, máx)****Tipo de parto, *n* (%)** **Eutócico** **Distócico** **Cesariana eletiva/ de emergência****Índice de Apgar 1º min/ 5º min, mediana (IQR)** | 10 (71,4)13 (92,9)14 (100)02 (14,2)3 (21,4)38 (35, 40)2950 (2255, 4680)4 (28,6)1 (7,1)4 (28,6)/ 5 (35,7)7 (4)/ 8 (1) |
| **Características pré-ECMO** **Duração de ventilação pré-ECMO, h, mediana (min, máx)** **< 8 h, *n* (%)** **8 – 48 h, *n* (%)** **> 48 h, *n* (%)** **Terapêuticas pré-ECMO, *n* (%)** **Perfusão de inotrópicos/ vasopressores** **Oxido nítrico inalado** **Outros vasodilatadores** **Surfactante** **Perfusão de bicarbonato** **Paragem cardíaca pré-ECMO, *n* (%)** **Infeção comprovada pré-ECMO, *n* (%)** **Correção cirúrgica, *n* (%)** **Pré-ECMO** **Durante ECMO** **Pós-ECMO** **Técnica cirúrgica, *n* (%)**  **Por laparotomia**  **Colocação de prótese** | 79 (16, 473)1 (7,1)6 (42,9)7 (50)14 (100)14 (100)2 (14,3)4 (28,6)8 (57,1)1 (7,1)2 (14,3)6 (35,7)7 (57)1 (7,1)14 (100)7 (50) |
| **Características do ECMO** **Idade ao iniciar ECMO, dias, mediana (min, máx)** **Modo ECMO VA, *n* (%)** **Transporte de outro centro em ECMO, *n* (%)** **Duração do ECMO, h, média ± DP** **< 7 dias, *n* (%)** **7 a 15 dias, *n* (%)** **> 15 dias, *n* (%)** **Descontinuação de ECMO, *n* (%)** **Por morte ou limitação de cuidados** **Por complicações técnicas** | 3.3 (0, 20)15 (100)4 (28,6)384 ± 1962 (13,3)6 (40)7 (46,7)4 (28,6)2 (14,3)2 (14,3) |
| **Mortalidade, *n* (%)** **Durante ECMO** **Dias entre colocação em ECMO e morte, mediana (min, máx)** | 5 (38,4)4 (33,3)14 (3-27) |

**Legenda:** HDC, Hérnia diafragmática congénita; ECMO, Oxigenação por membrana extracorporal; VA, veno-arterial; IQR, amplitude interquartil.

|  |
| --- |
| **Tabela 2 – Comparação de parâmetros pré e às 24h em ECMO**  |
|  | **Pré-ECMO** | **24h em ECMO** |
| **Tipo de ventilação, *n* (%)** **Convencional** **Alta-frequência (VAFO)****Parâmetros de ventilação, mediana (IQR)** **PIP, cmH2O** **PEEP, cmH2O**  **MAP, cmH2O**  **Delta P** **FiO2, %****Gasimetria arterial, mediana (IQR)** **pH** **PaCO2, mmHg** **PaO2, mmHg** **SaO2, %**  **Índice de oxigenação** **SvO2, %****Parâmetros hemodinâmicos, mediana (IQR)** **PA sistólica, mmHg** **PA diastólica, mmHg** **PA média, mmHg** | 1 (6.7)14 (93,3)27 **(*n* = 1)**6 **(*n* = 1)**19,5 (3) **(*n* = 14)**41 (7) **(*n* = 14)**1007,05 (0,31)74 (32.6)25,7 (16) **(*n* = 11)**53 (23) **(*n* = 13)**81,8 (45,7) **(*n* = 11)**41 (24,5) **(*n* = 4)**42 (12)30 (17) 35 (10)  | 12 (80)3 (20)20 **(*n* = 12)**5 **(*n* = 12)**12 **(*n* = 3)**23 **(*n* = 3)**40 7.37 (0,04)39 (9,8)78 (35,3) **(*n* = 10)**98 (3) 5.9 (5,1) **(*n* = 10)**84 (8)66 (17)40 (18)45 (14) |

**Nota:** Dados relativos aos 15 ciclos, mas nem todos os dados de todos os parâmetros descritos estão disponíveis em todos os ciclos. **Legenda:** HDC, Hérnia diafragmática congénita; ECMO, Oxigenação por membrana extracorporal; IQR, amplitude interquartil; PIP, Pico de pressão inspiratória; PEEP, Pressão expiratória final positiva; MAP, Pressão média das vias aéreas; FiO2, Fração de oxigénio inspirado;PaO2, Pressão parcial de oxigénio; SaO2, Saturação de oxigénio; SvO2, Saturação venosa mista de oxigénio; FiO2, Fração de oxigénio inspirado; PA, Pressão arterial.

|  |
| --- |
| **Tabela 3 – Complicações reportadas em ECMO** |
| **Mecânicas, *n* (%)** |
|  **Coágulos no circuito** **Outras** **Falência da bomba** **Ar no circuito** **Falência de oxigenador** **Descanulação acidental** | 15 (100)10 (66,7)2 (13,3)1 (6,7)1 (6,7)1 (6,7) |
| **Fisiológicas, *n* (%)** |
| **Renais** **Lesão renal aguda** **Terapêuticas de substituição renal**  | 1 (6,7)1 (6,7) |
| **Hematológicas** **Coagulação intravascular disseminada** **Trombólise**  | 4 (26,7)1 (6,7) |
| **Hemorrágicas** **Hemorragia no local cirúrgico** **Hemorragia no local de canulação** **Gastrointestinal** **Hemotórax** **Outros** **Pulmonar**  | 7 (46,7)5 (33,3)4 (26,7)2 (13,3)2 (13,3)1 (6,7) |
| **Cardíacas** **Derrame pericárdico** **Ressuscitação cardiorrespiratória durante ECMO** ***Stunning* do miocárdio**  | 1 (6,7)1 (6,7)1 (6,7) |
| **Metabólicas Hiperbilirrubinémia** | 3 (20) |
| **Sistema nervoso central, *n* (%)** **AVC isquémico** **Hemorragia** **Convulsões**  | 3 (20)2 (13,3)1 (6,7) |
| **Outras** **Infeção comprovada por cultura** **Pneumotórax (com necessidade de tratamento)** **Quilotórax** | 5 (33,3)2 (13,3)2 (13,3) |

**Legenda:** ECMO, Oxigenação por membrana extracorporal; AVC, Acidente vascular cerebral.

|  |
| --- |
| **Tabela 4 – Comparação das características do grupo de sobreviventes e não sobreviventes** |
|  | **Sobreviventes (n = 9)** | **Não sobreviventes (n = 5)** |
| **Fatores pré-ECMO****Parto pré-termo, *n*** **Idade gestacional, mediana (min, máx)** **Peso ao nascer, gramas, mediana (min, máx)****Duração de ventilação pré-ECMO, horas, mediana (min, máx)****Paragem cardíaca pré-ECMO, *n*****Infeção comprovada pré-ECMO, *n*** **Correção cirúrgica, *n***  **Pré-ECMO** **Durante ECMO** **Após ECMO** **Com prótese****Gasimetria pré-ECMO, mediana (IQR)** **pH** **Índice de oxigenação****PA média, mmHg, mediana (IQR)** | 039 (37, 40)3050 (2340, 4680)55.5 (16, 473)1 2 4 4 1 46.9 (0,26)85.5 (60,2)34.5 (12,2) | 3 36 (36, 39)2725 (2255, 3200)79 (17, 219)002 3 037.26 (0,17)80.8 (93,5)36 (20,5) |
| **Fatores associados ao ECMO****Idade ao iniciar ECMO, dias, mediana (min, máx)** **Duração do ECMO, h, mediana (min, máx)** **Descontinuação de ECMO, *n***  | 2 (0, 20)363 (75, 737)0 | 3 (1, 9)356 (53, 524)4  |

 **Legenda:** HDC, Hérnia diafragmática congénita; ECMO, Oxigenação por membrana extracorporal; IQR, amplitude interquartil; PA, pressão arterial.

|  |
| --- |
| **Tabela 5 –**  **Seguimento a longo prazo dos sobreviventes (n = 8)** |
| Hipoplasia pulmonar esquerdaDoença pulmonar crónicaMá progressão ponderalAtraso do desenvolvimento psico-motorParalisia cerebralPerturbação do espectro do autismoPerturbação de hiperatividade e défice de atençãoEpilepsiaSobrevivência sem sequelas *major* | 87 6 3 1 1 1 1 6 |

**Nota:** Dados relativos a 8 dos 9 sobreviventes, dado não haver tempo suficiente de seguimento num dos casos.

|  |
| --- |
| **Tabela 6 –**  **Critérios para iniciar ECMO da CDH EURO Consortium Consensus de 2015**6 |
| * Incapacidade de manter saturações pré-ductais >85% ou saturações pós-ductais >70%;
* Aumento da PaCO2 e a acidose respiratória com pH <7,15 apesar da otimização da ventilação;
* Pressão inspiratória máxima >28 cmH2O ou pressão média das vias aéreas >17 cmH2O para se conseguir atingir saturação >85%;
* Entrega inadequada de oxigénio com acidose metabólica com lactato ≥ 5 mmol/L e pH <7,15;
* Hipotensão sistémica, resistente à fluidoterapia e terapia inotrópica, com débito urinário <0,5 ml/kg/h durante pelo menos 12 a 24 horas;
* Índice de oxigenação ≥ 40 durante pelo menos 3 h.
 |

**Respostas a cada revisor**

**Notas do editor:**

- o resumo e o abstract deverão reflectir fielmente a estrutura do artigo, pelo que é necessário que incluam um parágrafo independente relativo à secção "Discussão";

Adicionado

- o resumo e o abstract não deverão incluir abreviaturas;

Corrigido, mas para além de aumentar bastante o tamanho do resumo, penso que dificulta bastante a leitura. Peço que reconsiderem pelo menos autorizar a utilização da sigla ECMO (oxigenação por membrana extracorporal), que é largamente reconhecida.

- o texto não é explícito quanto à aprovação por comissão de ética, pelo que a mesma deverá ser incluída na secção “Material e Métodos”. Caso não tenha sido solicitada, os autores deverão justificar

porque não foi necessária;

Os autores procederam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Investigação Clínica e Ética da instituição, contudo dado ser um estudo observacional com completa confidencialidade e privacidade de dados, em que foram utilizados dados de uma plataforma internacional, não foi solicitada aprovação formal pela Comissão de Ética.

Foi introduzido um parágrafo no texto a justificar a ausência de autorização formal pela CE.

- na listagem final de referências deverão ser identificados os seis primeiros autores das obras consultadas, e só depois fazer-se uso da expressão "et al".

Corrigido

**Revisor A:**

Os autores apresentam uma interessante descrição dos doentes submetidos a ECMO na sua UCIP nos últimos oito anos. Contudo alguns itens necessitam da atenção dos autores:

•          Comentários gerais:

o          os números decimais devem ser apresentados no formato xx,x (ou seja com vírgula e não com ponto, a separar as unidades das décimas)

Corrigido

o          a avaliação estatística utiliza habitualmente métodos paramétricos ou não-paramétricos em função na normalidade da distribuição dos dados ou da sua não-normalidade. No caso dos dados

apresentados pelos autores não sabemos que tipo de distribuição apresenta cada uma das variáveis, mas parece-nos haver alguma confusão quanto à apresentação dos dados que deviam ser apresentados em média ± DP ou mediana (P25-P75, o mesmo que IQR) mas aparecem várias vezes  apresentações diferentes (exemplo Tabela 1, com dados de mediana ± IQR, na Tabela 2 mediana (IQR) mas o valor entre parênteses é apenas um valor e não dois valores que representem o P25 e o P75). Assim, deverá ser efectuada uma global e profunda reavaliação da análise estatística e

deverão ser mencionados os testes efectuados para verificar a normalidade da distribuição dos resultados e que testes/parâmetros foram aplicados para descrever as variáveis normais e não-normais.

Corrigido alguns conceitos ao longo do texto e tabelas. Contudo, o IQR pode ser dado apenas como um valor = inter-quartile range, que é calculado pela subtração do P75-P25.

Em alguns valores optámos por usar mediana com mínimo e máximo pois são valores mais úteis do ponto de vista clínico do que o IQR. Por exemplo, qual foi o recém-nascido com menor peso que foi colocado em ECMO.

A duração do ECMO teve de ser mantida em média ± DP visto que os dados internacionais do ELSO para comparação apresentam este dado em média ± DP.

Foi realizada analise estatística com teste exato de Fisher para variáveis categóricas e Mann-Whitney/ T-student para variáveis numéricas (P-value <0.05), contudo autores decidiram não incluir no artigo dada amostra pequena e sem relações estatisticamente significativas.

•          Resumo:

o          Não vemos necessidade de dizer no resumo que foi efectuada uma “análise estatística descritiva dos dados”. Esta descrição deverá ficar para os métodos e de um modo mais detalhado.

Retirado

o          A soma dos doentes com reparação cirúrgica dá apenas 13 doentes (mas na Tabela 1 temos 14 doentes)

 A soma de doentes com reparação cirúrgica é 14 ( 8 RNs fizeram reparação durante o ciclo de ECMO, 5 antes de colocação em ECMO e um após ciclo de ECMO). No resumo estava erradamente 7 em vez de 8, foi corrigido.

o          Uma vez que a análise estatística é descritiva não nos parece adequado afirmar que o “outcome” primário foi a morte antes da alta hospitalar, uma vez que essa é apenas uma das variáveis descritas. Não há nenhuma análise de outcome. Retirar esta frase.

 Retirado

•          Introdução:

o          Página 5, 4ª parágrafo: no final rever a palavra morbilidade (está escrito morbidade)

Corrigido

o          Não percebemos que a análise descritiva de uma pequena população possa ter como objectivo secundário a revisão da literatura internacional. Além disso a bibliografia contém apenas 19 referências e a discussão não faz comparações detalhadas dos resultados deste estudo com outros publicados internacionalmente. Por favor retirar esta afirmação.

Retirado

•          Métodos:

o          Página 6: na descrição do índice de oxigenação é referida a pressão arterial média, não será pressão média das vias aéreas?

Corrigido. Obrigado por identificar o erro.

o          Página 6, último parágrafo: é utilizada a abreviatura SNC sem estar previamente definida por extenso.

Corrigido

o          Página 7 primeiro parágrafo: não percebemos o que os autores pretendem dizer com “foram pesquisadas hospitalizações” em relação às complicações; que resultados surgiram desta análise?

Retirado

o          Página 7 segundo parágrafo: acrescentar a referência das curvas de crescimento utilizadas em Portugal. Neste parágrafo não percebemos a afirmação de que o percentil 3 é o mesmo que “-2 desvio padrão” – em que se baseiam os autores para definir esta equivalência? Embora possam ser valores aproximados, tal só acontece se a distribuição da população for “normal”.

Retirado

•          Resultados:

o          Seria interessante ter uma noção da percentagem que representam os valores de casos de ECMO em relação ao total da população assistida na UCIP, bem como as respectivas cargas de trabalho (ainda que só reflectidas pela duração média do internamento).

A UCIPed tem em média 7 doentes em ECMO por ano, o que representa cerca de 2% dos doentes internados. A duração média do internamento é de 5 dias, contudo se isolarmos só os doentes com HDS em ECMO, só a duração do tempo de ciclo aumenta para 16 dias em média, representando uma carga de trabalho substancialmente superior.

Os autores consideram contudo que estes dados ultrapassam os objetivos deste estudo.

o          Página 7, último parágrafo: acrescentar “±DP” a seguir à palavra média.

Corrigido

o          Página 8 primeiro parágrafo: uma vez mais referem-se dados para a mediana e depois apresentam-se dados com xx ± xx (parecem estar a representar médias ± DP). Porquê avaliar os dados hemodinâmicos e gasimétricos às 24h do ECMO e o débito da bomba de ECMO às 4h e às 24h?

Dados corrigidos

O timing das avaliações é o exigido na plataforma do ELSO. No entanto, admitimos que para os objetivos do artigo não seja muito relevante o débito da bomba às 4h, pelo que alterámos esta parte.

o          Pagina 8, 4ª parágrafo: os autores atribuem todos os óbitos a complicações (ver Resumo) mas aqui mencionam que o óbito de um dos doentes foi por hemorragia na sequência de um “septostomia de Rashkind emergente” – este processo é uma necessidade da técnica de ECMO?

O Rashkind foi motivado por uma dilatação importante das cavidades esquerdas do coração devido ao obstáculo que o fluxo do ECMO condiciona ao débito cardíaco na aorta. Ao realizar o Rashkind houve libertação de êmbolos para a circulação cerebral com consequente AVC isquémico grave. Acrescentámos isquémico no texto e uma breve justificação para a manobra pois não estava claro.

o          Página 8, último parágrafo: existem testes estatísticos para análises de grupos pequenos, embora os resultados possam ser inconclusivos; não tendo sido aplicados estes testes não devem ser

efectuados considerações acerca das diferenças entre os grupos.

Foi realizada uma análise estatística apropriada, contudo sem resultados estatisticamente significativos. Trata-se de uma amostra de 9 vs 5 doentes o que limita a análise estatística, contudo achamos importante deixar um breve comentário/chamada de atenção para a diferença entre a idade gestacional e peso ao nascer entres estes grupos, que são dois dos principais factores limitativos da realização de ECMO e identificado em outros estudos com relacionados com o prognóstico

o          Seria interessante apresentar a evolução do número de casos de ECMO ao longo dos anos do estudo

Foram 2 a 3 casos por ano, com excepção de 2016 e 2017, em que só se verificou 1 caso por ano, e sem casos em 2018. Contudo os autores não consideram que se trate de informação relevantes para este estudo.

•          Discussão:

o          Página 10: as indicações para início de ECMO do “CDH EURO Consortium Consensus de 2015” podem ser retiradas ou então colocadas numa tabela ou figura; a sua menção no corpo do texto aumenta o tamanho da discussão sem acrescentar informação relevante. Fica também a faltar a descrição (nos Resultados) e a discussão dos motivos que levaram ao início de realização de ECMO nesta população.

Informação colocada em tabela.

Autores descreveram as características dos recém-nascidos previamente à entrada em ECMO, que justificam a necessidade de iniciar esta técnica (página 7)

o          Página 11, terceiro parágrafo “completo” – a descrição do método de ECMO VA deve ser colocada nos Métodos e não na Discussão.

Tem razão que não devia estar na discussão. Optámos por colocar nos resultados pois avalia aquilo que foi feito nesta amostra.. Foi corrigido.

•          Conclusão:

o          As conclusões são demasiado genéricas e apenas é realçada a taxa de sobrevivência por ser superior à média dos registos internacionais (mas não temos nenhum parâmetro que compare a gravidade dos doentes deste estudo com a gravidade dos doentes dos estudos internacionais).

 Nos relatórios de dados internacionais do ELSO não são publicados dados que permitam comparar a gravidade dos doentes. Só são fornecidos dados de mortalidade e mediana de tempo de ciclo. O objectivo deste artigo é principalmente de reportar a experiencia de uma unidade portuguesa.o          A última afirmação de que se pretende com este estudo sensibilizar os profissionais de saúde para o transporte atempado para centros de referencia de ECMO é partilha por este revisor, mas não

assenta em nenhum dado do estudo. Foi efectuada alguma análise dos quatro doentes transportados em ECMO versus os doentes com ECMO iniciada no centro de referência? Caso tenha sido, será necessário adicionar esses resultados e proceder à sua discussão.

Essa análise não foi realizada dado o número limitado da amostra. Esta afirmação prende-se com uma ideia chave que os autores gostariam de deixar com base na experiência acumulada por esta unidade. Também é relevante que a colocação de um doente em ECMO noutra instituição obriga ao transporte em ECMO imediatamente a seguir, que não é isento de riscos. Mesmo que corra bem será sempre preferível não ter de correr esse risco.

•          Tabela 1:

o          é apresentada como idade gestacional máxima as 39 semanas e mínima as 35 semanas, mas na Tabela 4 o máximo é de 40 semanas e o mínimo é de 36 semanas – por favor rever cuidadosamente os valores dos resultados nestas Tabelas e em todo o artigo

Corrigido

o          duração máxima da ventilação pré-ECMO é de 367h na Tabela 1 e de 473h na Tabela 4.

Corrigido

o          Os valores de Apgar são descritos como medianas ± IQR – ver  considerações gerais acerca dos métodos estatísticos

Corrigido

o          Correcção cirúrgica durante ECMO: oito na Tabela 1 e sete casos na tabela 4.

Corrigido

o          Na duração da ECMO para 15 ciclos os dados da frequência estão incorrectos (por exemplo 2/15=13,3% e não 14,3% como mencionado pelos autores; 6/15=40% e não 42,9%)

Corrigido

•          Tabela 3:

o          Apresentar as complicações em dois grupos: mecânicas e fisiológicas; depois poderão subdividir as “fisiológicas” em vários sub-grupos.

Corrigido

o          Retiras as linhas para tamponamento, hipertensão e arritmia uma vez que os casos são “zero”; apenas se percebe a sua manutenção se for para comparar com algum quadro de uma publicação de

referência, mas nesse caso deverá ser mencionada nas notas da tabela e nas Referências qual é essa publicação.

Retirado

o          Parece mais lógico apresentar as complicações, dentro de cada sub-grupo, por ordem decrescente de frequência e não “ao acaso”.

Corrigido

o          Dois terços (10) das complicações mecânica são descritas como Outras, o que é uma percentagem muito elevada para um sub-grupo “Outro” – por favor referir quais foram estas complicações e se alguma delas teve mais do que um caso.

Estes dados de complicações foram todos retirados da base de dados do ESLO, sendo esta a classificação oficial. Optámos por deixar assim para facilitar a comparação com trabalhos semelhantes.

•          Tabela 4:

o          Doentes com correcção cirúrgica pré-ECMO são descritos seis (4+2) mas no Resumo são mencionados apenas 5.

Corrigido

•          Tabela 5:

o          Como foi definido longo prazo? Seis meses? Doze meses? Quantos doentes efectuaram ECMO em 2019 – um?

 Adicionado no métodos. Em 2019 realizaram ECMO 3 RNs, um faleceu, um foi excluído da descrição de seguimento a longo prazo dado não ter ≥1 ano de seguimento após fim de ciclo, um incluído dado ter 1 ano de seguimento à data de colheta de dados.

o          O que são sequelas “major”? Como foram definidas? Os autores mencionam que seis dos oito doentes sobreviventes não tiveram sequelas major, mas referem 6 casos de má progressão ponderal, sete casos de doença pulmonar crónica e 8 casos de hipoplasia pulmonar esquerda!

 Adicionado nos métodos a definição usada.

**Revisor D:**

1-O artigo é muito importante no âmbito da problemática clínica descrita devendo ser publicado como está feito

2-a única eventual sugestão que eu faço (minor) é os autores reverem a tabela 4 e texto consequente, na comparação entre sobreviventes versus não sobreviventes, em que é obtida idade gestacional de 39 vs 36 semanas e peso ao nascer de 3050 vs 2725 gramas, o que pode indicar que a idade e o peso poderão ser eventuais e importantes fatores protetores da mortalidade.

Como tal e apesar da amostra ser pequena eu experimentava fazer um teste Mann-Whitney para comparação destes dois grupos independentes sobreviventes versus não sobreviventes. Até pode ser que se obtenha p<0,05 o que reforçaria que as diefrenças encontadas face à idade e peso teriam

pouca probabilidade de se deverem ao acaso. É só uma sugestão que caso não seja feita não invalida todo o improtante trabalho de investigação clínica efetuado.

Muito obrigada pelos comentários e pela sugestão. Essa análise estatística já tinha sido realizada e infelizmente não demonstrou valor estatisticamente significativo, daí não ter sido incluída no manuscrito. No entanto, optámos por assinalar a diferença que nos parece importante e que vai ao encontro do que é descrito na literatura com pior prognóstico em recém-nascidos mais leves e imaturos.

**Revisor E:**

Considero o manuscrito apresentado original e importante para a prática clínica.

Apresenta-se no global bem escrito e estruturado, é feita uma revisão bibliográfica extensa e oportuna do tema, tornando-se num documento com grande utilidade para a comunidade cientifica.

Penso que valorizava o trabalho se houvesse referência aos seguintes pontos:

 - Número de RN que nasceram com HDC nesse centro, no período de tempo da realização do estudo

Estes RN não nasceram todos no mesmo centro, visto que esta unidade é um centro de referência de ECMO. Não temos dados de todos os RN que nasceram com HDC em todos estes centros dado que muitos não têm necessidade de ECMO. Não encontrámos dados nacionais – último relatório do registro de Anormalias congénitas publicado em 2018 não isola os casos de HDC

- Indicação para realização de septostomia de Rashkind, uma vez que está descrito que nenhum RN apresentava malformações associadas

 O Rashkind foi motivado por uma dilatação importante das cavidades esquerdas do coração devido ao obstáculo que o fluxo do ECMO condiciona ao débito cardíaco na aorta. Ao realizar o Rashkind houve libertação de êmbolos para a circulação cerebral com consequente AVC isquémico grave. Acrescentámos isquémico no texto e uma breve justificação para a manobra pois não estava claro.

- Maior detalhe nas morbilidade dos sobreviventes – tempo médio de follow-up, exames complementares de diagnostico utilizados, utilização de escalas de desenvolvimento devidamente validadas

 Adicionado os dados disponíveis

- Indicar as limitações do estudo (tamanho da amostra, tempo de follow-up, unicêntrico…)

 Colocado na conclusão

**Revisor F:**

O artigo é interessante e essencial para dar a conhecer a complexidade de certas técnicas que realizamos em prol da sobrevivência de recém-nascidos com DPN de HDC de mau prognóstico.

Penso que o título teria mais impacto se se referisse à experiência de um Hospital Terciário e não da Unidade.

 Obrigado pela sugestão. Se concordar, optámos por substituir unidade por centro de referência de ECMO.

Gralha no capítulo Métodos, quarta linha do 1o parágrafo, "...durante um período(s)..."

Corrigido

Nos métodos, resultados e discussão, também deveria ser abordado a cirurgia realizada e não só o tempo da reparação ciúrgica, porque independemente do ECMO, tb constituem factor de prognóstico para a sobrevivência e morbilidade. Considero que pelo menos nas tabelas estes dados deveriam constar (informar se a correcção cirúrgica foi por laparotomia ou laparoscopia e se foi ou não necessário o uso de prótese).

Os autores optaram por focar mais no suporte do ECMO do que na parte cirúrgica, contudo dados de técnica cirúrgica e uso de prótese foram incluídos na tabela 1.

Na parte dos Resultados, Mortalidade e morbilidade, no segundo parágrafo, o que significa hemorragia abdominal maciça? é hemorragia intraperitoneal? era visível pela sutura? estava associada a hemotórax?

 Tinha hemorragia maciça por dreno abdominal. Também tinha hemotórax com hemorragia pelo dreno torácico. Adicionada explicação no manuscrito.

Na Discussão, ECMO na HDC, último parágrafo,  talvez não fosse o termo crianças a ser utilizado.

Corrigido

Na Dicussão, Modo de ECMO para HDC, penúltimo parágrafo, quando fala de não existirem cânulas disponíveis no mercada, talvez fosse melhor frisar que não existe no NOSSO mercado (português)

Corrigido, embora as cânulas de duplo lúmen aramadas não estarem disponíveis no mercado português, na altura em que iniciámos o programa de ECMO, atualmente foram mesmo retiradas do mercado a nível internacional.

Na Discussão, Tempo de correcção cirúrgica, abordava a questão da prótese.

Os autores optaram por focar mais no suporte do ECMO do que na parte cirúrgica, contudo dados de técnica cirúrgica e uso de prótese foram incluídos na tabela 1.