**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, que  garante  completa  anonimidade  dos  dados, 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.