**RESPOSTA AOS COMENTÁRIOS / CORRECÇÕES DOS REVISORES**

1. Inglês com algumas incorreções, não adequado a publicação a não ser que seja submetido a revisão major; devia ser revisto por perito em inglês

 Conforme proposto, o artigo foi revisto por tradutor licenciado em Língua Inglesa, conforme expresso no item *Acknowledgements* da página título: “Álvaro Martins for English grammar and word correction”.

1. Os dados devem ser apresentados no texto e nas tabelas em simultâneo, não apenas o valor de p

 O texto foi alterado de acordo com as sugestões propostas.

1. Apenas foi medido a pressão absoluta na veia porta e não a diferença entre a pressão na veia porta e a pressão na veia cava inferior; as variações na pressão da veia porta podem surgir por aumento na pressão venosa central; é o gradiente que é mais relevante.

 Agradecemos a pertinência da observação. De facto, alguns trabalhos experimentais estudam o gradiente hepático (diferença entre a pressão venosa portal – PVP- e a pressão na veia cava inferior - VCI), precisamente por ser óbvia a influência deste sobre a PVP. No entanto, apesar da PVP ser influenciada pela pressão na VCI, é o aumento da PVP que condiciona os efeitos deletérios sobre o remanescente hepático, independentemente da pressão na VCI. Ou seja, o aumento da PVP é o fator gerador de lesão influenciado por diversos fatores (como a % de remanescente hepático ou pressão da VCI), enquanto a pressão da VCI é um dos mecanismos compensatórios para o aumento da PVP. Mesmo que a pressão na VCI diminua e provoque aumento do gradiente hepático compensatório, se a pressão venosa portal se mantiver elevada vai provocar efeitos deletérios no parênquima hepático. Apesar de alguns autores continuarem a estudar o gradiente hepático, a sua avaliação acarreta maior risco para o doente. Por isso, julgamos que não acrescentar muito benefício, considerando o nosso objetivo. Por essa razão, a maioria dos autores considera mais fidedigno estudar os efeitos nefastos da elevação da pressão e fluxo portais no desenvolvimento de insuficiência hepática após hepatectomia e no síndrome small-for-size.

Asencio JM, García Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 2014;21:399–404. doi:10.1002/jhbp.97.

Fondevila C, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2010;16:364–74. doi:10.1002/lt.21989.

Jiang S-M, Zhou G-W, Zhang R, Peng C-H, Yan J-Q, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 2009;15:1043–9. doi:10.1002/lt.21797.

Hernandez-Gea V, Turon F, Berzigotti A, Villanueva A. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. World Journal of Gastroenterology : WJG 2013;19:1193–9. doi:10.3748/wjg.v19.i8.1193.

Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology (Baltimore, Md) 2015;61:526–36. doi:10.1002/hep.27431.

Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Yamamoto C, Yamagiwa K, et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. Transplantation 2006;81:373–8. doi:10.1097/01.tp.0000198122.15235.a7.

Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T, et al. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. Transplantation Proceedings 2011;43:2391–3. doi:10.1016/j.transproceed.2011.05.037.

Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh’s A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? HPB : The Official Journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 2013;15:78–84. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x.

Allard M-A, Adam R, Bucur P-O, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. Annals of Surgery 2013;258:822-9-30. doi:10.1097/SLA.0b013e3182a64b38.

 Por outro lado, as variações da pressão da veia porta podem ser influenciadas pelo aumento da pressão venosa central. Por essa razão, a pressão venosa portal foi medida antes e após a hepatectomia, sob uma pressão venosa central semelhante nas duas medições e abaixo dos 5 mm Hg. Acrescentámos a frase “Central venous pressure was maintained below 5 mmHg in both measures” no material e métodos (Measurement of portal venous pressure and surgical procedure).

1. Inclusão de doentes submetidos a hepatectomia minor (6) e não apenas hepatectomia major

Com efeito o estudo incluiu 6 doentes submetidos a hepatectomia *minor*. No entanto, para evitar que este fosse um fator de enviesamento, foi calculado para todos os doentes o futuro remanescente hepático e considerado como cofator na análise uni e multivariada.

1. Inclusão de um doente submetido a ALPPS – a medição foi feita no 1º ou no 2º tempo?

A medição da PVP foi efetuada antes e após o primeiro tempo de ALPPS e antes e após o 2º tempo do ALLPS. O resultado obtido foi uma variação de 2 mm Hg no 1º tempo e 0 mm Hg no 2º tempo. Considerámos uma variação de 2 mm Hg antes e após os dois tempos de ALLPS.

1. Quantos doentes tiveram insuficiência hepática pós-hepatectomia PHLF? Este dado não está no texto, nem em nenhuma tabela

Na tabela em material suplementar 1 (que apresentámos), estão expressos estes dados. Quatro doentes tiveram insuficiência hepática de acordo com os critérios da ISGLS, todos exibindo uma variação de PVP ≥ 2 mm Hg.

**Relation between PVP variation versus liver failure (ISGLS criteria)**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Hepatic failure ISGLS criteria** |
|  | **Yes** | **No** |
| **PVP ≥ 2** | 4 (28,6%) | 10 (71,4%) |
| **PVP < 2** | 0 (0%) | 16 (100%) |
|  | **P=0,037** |

Sensitivity = 1

Specificity = 0,62

PPV (Positive predictive value) = 0,29

NVP (Negative predictive value) = 1

De acordo com os critérios 50-50, dois doentes exibiram insuficiência hepática após hepatectomia, os quais apresentaram uma variação de PVP superior a 2 mm Hg. No entanto, estes resultados não permitiram aferir significância estatística.

Acrescentamos na tabela 1 – caracterização da amostra - estes dados.

1. Não são sugeridos mecanismos putativos para a relação entre o incremento superior a 2 mmHg e o desenvolvimento de PHLF

Acrescentámos o seguinte parágrafo na discussão: “Despite portal venous flow plays a significant role in liver regeneration, these rapid hemodynamic changes can lead to excessive portal venous flow to residual liver, which generates portal hyperperfusion. Several factors are implicated in the pathogenesis of this phenomenon. One is the increased production of reactive oxygen species and cytokines induced by hemodynamic changes which, by itself, leads to hepatocyte necrosis and apoptosis. Other appointed factor is that the portal hyperperfusion destroys the hepatic sinusoidal network, by excessive shear forces on its walls, leading to periportal bleeding and endothelial destruction. Another explanation is based on the abrupt and excessive regenerative stimulus induced by portal hyperperfusion, which, particularly in the early hours, leads to excessive hepatocyte proliferation not supported by an organized sinusoidal network to ensure adequate blood supply to the hepatocytes, compromising the liver function. 11

11 Fondevila C, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2010;16:364-74.

1. Correlações significativas (p<0.05 não chega, deve ser colocado o valor), mas fracas (r < 0.4) entre o valor de PVP e o INR do 5º dia

Escrevemos o valor de p determinado em cada correlação estatisticamente significativa.

Na análise univariada, vários fatores poderão explicar a corelação fraca, apesar da significância estatística. Um deles é a de que o aumento da pressão venosa portal é um dos fatores concorrentes entre outros. Para além disso, existem mecanismos compensatórios que minimizam os efeitos deletérios do aumento abrupto da PVP após hepatectomia. Mais adiante, na análise multivariada (regressão linear simples), após dicotomizar a variável pressão venosa portal (PVP), observa-se uma corelação entre um valor de variação de PVP superior a 2 mm Hg e a deterioração do INR ao 5º dia, para um nível de significância inferior a 0.05.

1. Não se verificou qualquer relação com bilirrubina pós-op, que é outro dos principais indicadores de função hepática pós-operatória

Nesta amostra não se verificou corelação entre o aumento da PVP e a variação de bilirrubina, indicador da função de excreção hepática. No entanto, há uma corelação significativa entre o aumento da variação de PVP após a hepatectomia e o aparecimento de insuficiência hepática pelos critérios da IGSLS, cuja importância clínica é mais relevante.

1. O valor de lactato arterial pós-op deveria ter sido medido dado que é outro indicador extremamente sensível de função hepática

De facto, seria outra opção de avaliação da função de depuração hepática. No entanto, o doseamento do lactato sérico está muito dependente de outros fatores como a hipoxia tecidual / hipoperfusão que num doente em período pós-operatório pode ocorrer, particularmente nos doentes portadores de co morbilidades.

1. A amostra não é caracterizada quanto a número de ciclos de quimioterapia ou indicações cirúrgicas

Essas variáveis foram consideradas na recolha de dados. No entanto, para tornar exequível a análise estatística, considerou-se apenas a existência ou ausência de quimioterapia de indução/conversão.

Tal como explicámos no artigo, foram considerados fatores como o carácter benigno/maligno da lesão, a extensão da lesão, co morbilidades e infeções prévias. Mais uma vez, para aferir uma análise estatística tivemos que agrupar a patologia que condicionou a indicação cirúrgica de acordo com fatores que nos pareceram relevantes (como a malignidade, a infeção, a extensão, etc.)

1. Não é analisado o volume de fígado remanescente após hepatectomia

Essa análise não faz parte dos objetivos deste trabalho. Os autores propõem analisar o impacto da variação da PVP durante hepatectomia na citólise, função hepática e morbimortalidade. A regeneração hepática e a forma como esta é condicionada pela variação da PVP durante a hepatectomia, não faz parte do âmbito deste estudo. No entanto, é muito pertinente a observação e talvez num futuro trabalho possamos efetuar essa análise.

1. O índice Karnofksy está como variável contínua, quanto é uma variável discreta.

Foram observados apenas 3 valores de índice de karnofsky: 80,90 e 100. O teste aplicado para ver as diferenças foi não paramétrico para variáveis ordinais.

Cada uma das medidas descritivas - moda, mediana- são coincidentes e dão 100.

Alterámos o texto para ficar mais explícito que esta variável não é contínua, explicitando o n de cada subgrupo na tabela.

1. Não são mostrados os valores de PVP no início e no fim da cirurgia, quer nos casos, quer nos controles

Por razões de limitação de tabelas no artigo e para não tornar exaustiva a apresentação de resultados, não foram colocados estes dados. No entanto, fornecemos esta tabela com os dados solicitados:

**Valores obtidos de PVP em mmHg antes e após hepatectomia e respetiva variação**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PVP pré-hepatectomia****(mmHg)** | **PVP pós-hepatectomia****(mmHg)** | **Variação de PVP****(mmHg)** |
| 11 | 14 | 3 |
| 12 | 13 | 1 |
| 13 | 14 | 1 |
| 10 | 12 | 2 |
| 11 | 11 | 0 |
| 12 | 12 | 0 |
| 8 | 12 | 4 |
| 5 | 9 | 4 |
| 13 | 14 | 1 |
| 9 | 11 | 2 |
| 5 | 6 | 1 |
| 15 | 15 | 0 |
| 5 | 6 | 1 |
| 5 | 6 | 1 |
| 15 | 17 | 2 |
| 7 | 9 | 2 |
| 13 | 14 | 1 |
| 1 | 6 | 5 |
| 7 | 14 | 7 |
| 19 | 38 | 19 |
| 12 | 15 | 3 |
| 10 | 11 | 1 |
| 15 | 15 | 0 |
| 10 | 16 | 6 |
| 2 | 2 | 0 |
| 9 | 11 | 2 |
| 12 | 12 | 0 |
| 20 | 23 | 3 |
| 11 | 11 | 0 |
| 10 | 11 | 1 |

1. Não se percebe bem o papel do grupo controlo

A inclusão de um grupo de controlo de doentes submetidos a hemicolectomia direita pretende demonstrar que um procedimento cirúrgico, indutor de um abrupto aumento da pressão venosa portal, não associado a cirurgia de ressecção hepática, não induz significativa alteração na função e citólise hepáticas, nos primeiros 30 dias.

Acrescentámos esta explicação no artigo.

16. Em conclusão, julgo que já terá sido submetido a outras revistas e que as sugestões dos revisores não devem ter merecido muita consideração

Este estudo original foi alvo de várias correções e sugestões de colegas nacionais e de outros países, especializados na área em estudo. Estas correções propostas ou pedidos de esclarecimento pelos revisores da Acta Médica Portuguesa, não tinham sido propostos previamente. Caso contrário, obviamente teriam sido efetuadas, até porque genericamente nos pareceram muito pertinentes.

**Potencial para ser citado** – moderado, mas sobretudo porque o grupo publica muito e provavelmente irão citar este trabalho no futuro; ou seja não necessariamente pela qualidade do trabalho

Com efeito, o grupo tem desenvolvido vários trabalhos nesta área. Publicámos, entre outros, em 2016, na Scientific reports, um trabalho que demonstra que a laqueação da artéria esplénica associada a hepatectomia de 85%, no modelo murino, permite modular o influxo portal e promove a viabilidade e regeneração hepáticas, sem comprometer a função, provavelmente por minimizar o stress oxidativo nas primeiras 48h.

Este trabalho clínico tem na sua génese um modelo bem delineado, em linha com outras investigações clínicas que se estão a desenvolver, focadas nos efeitos da pressão venosa portal após hepatectomia e na forma como poderemos minimizá-los. Os vários métodos foram efetuados com rigor por especialistas em cada uma das metodologias. No entanto, o trabalho tem limitações, nomeadamente a amostra reduzida. A ideia será apresentar os resultados duma avaliação inovadora da variação da PVP, que nos parece mais adequada que a simples medição da PVP após hepatectomia. Poderá permitir fomentar a discussão nesta matéria e eventualmente auxiliar outros Centros de investigação, acarretando claros benefícios para os autores e para a revista, ao promover a citação deste artigo.

**Relativamente ao formato do artigo:**

1. o resumo e o abstract deverão refletir fielmente a estrutura do artigo, pelo que deverá ser incluído um parágrafo independente relativo ao capítulo "Discussão";

Procedemos a esta alteração

2. deverão remover-se as abreviaturas no Abstract;

Foram removidas. Palavras escritas por extenso. Por causa do limite de palavras, procedemos a uma reformulação do resumo.

3. na listagem final, as revistas consultadas deverão ser identificadas na sua forma abreviada (ex: Acta Med Port e não Acta Médica Portuguesa);

Fizemos a alteração.

4. algumas referências (3x: #4) necessitam de ser completadas com o nome da casa publicadora, local de publicação ou nome da revista

Corrigimos esses lapsos.