**RESPOSTA AOS REVISORES ACTA MÉDICA PORTUGUESA**

**Notas do editor:**

**Com o objectivo de optimizar a legibilidade do seu artigo e assim incrementar potencialmente as citações do mesmo, recomendamos que os conteúdos redigidos em inglês sejam revistos por um "native speaker", tradutor qualificado ou empresa especializada em serviços de "language polishing".**

 O artigo foi revisto por um “native speaker”.

**Revisor C:**

1. **1. Tem que ser revisto português e inglês do trabalho. A metodologia tem que**

**ser resumida e escrita de forma mais incisiva.**

 O artigo foi revisto por um “native speaker” com experiência em serviços de tradução e correção linguística.

 Como solicitado pelo revisor o artigo foi revisto de forma a resumir e tornar mais incisiva a metodologia mantendo-se compreensível dada a complexidade do estudo.

1. **2. Falta descrever como foi assegurado o estatuto aleatório dos doentes. Ficamos sem perceber se foram todos operados pela mesma equipa cirúrgica. Se estes factores não forem controlados, difícil interpretar os dados.**

Muito agradecemos o comentário do revisor. Os doentes foram selecionados aleatoriamente através da lista de espera de doentes inscritos para hepatectomia no Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho e operados sempre pela mesma equipa, da qual o primeiro autor fez sempre parte. Dessa forma controlamos esse fator influenciador. Os doentes operados por outras equipas não foram incluídos neste estudo.

1. **3. Resumir a forma como os resultados são apresentados, para ser mais fácil a leitura do artigo.**

Como solicitado pelo revisor apresentamos os resultados clinicamente relevantes e com significância estatística. Tentamos resumir e apresentá-los de forma mais incisiva, conforme sugerido. A complexidade do modelo e as várias análises efetuadas, tornam de facto a apresentação dos resultados um pouco mais difícil e impossível de resumir mais, sob risco de tornar o artigo impercetível.

1. **4. A discussão e conclusão é mais preocupante, porque afinal o que acrescentam de novo estes resultados ao estado da arte actual?**

Alteramos a discussão de forma a tornar mais percetível o que acrescentamos de novo ao *estado de arte* atual. Esperamos que vá de encontro ao sugerido.

“Previous investigations1,23 based on the measurement of PVP after hepatectomy or LDLT, attribute a post-hepatectomy PVP cut-off of 20 or 21 mmHg, from which the risk of hepatic failure is higher. However, they do not consider the baseline PVP before hepatectomy. Currently, the underlying mechanisms to PVP variation after hepatectomy are poorly understood in humans. In addition, the PVP variability in the human model is unknown, such as all the factors that may influence it. Thus, the innovation of this work is to predict the occurrence of severe hepatic dysfunction after hepatectomy considering PVP variation before and after hepatectomy and not only a single measurement after hepatectomy. This problem becomes more important if, in the future, we could define which patients benefit from the intraoperative portal influx modulation procedure, which may be an effective strategy for preventing hepatic failure after hepatectomy.1,24 This model, despite the limitation of having a small sample, show that a PVP increment ≥2 mmHg after hepatectomy worsens the deterioration of the hepatic coagulation function in the first 5 postoperative days and carries an increased risk of major complications. In our opinion, not only evidences the need to evaluate intraoperatively the PVP variation during the hepatectomy, but also may influence other studies, contributing to the future definition of indications to portal influx modulation.”

**5 - Quais as limitações do estudo? Como pensam os autores desenvolver neste âmbito novas investigações no futuro? As respostas a estas questões devem estar presentes na discussão.**

Muito agradecemos esta observação do revisor. Como descrito neste parágrafo da discussão sugerimos que novos estudos devem responder às seguintes questões: Quais os doentes com maior risco de desenvolver falência hepática após hepatectomia e quais poderiam beneficiar de uma manobra de influxo portal.

Alteramos a discussão: “This model, despite the limitation of having a small sample, show that a PVP increment ≥2 mmHg after hepatectomy worsens the deterioration of the hepatic coagulation function in the first 5 postoperative days and carries an increased risk of major complications. In our opinion, not only evidences the need to evaluate intraoperatively the PVP variation during the hepatectomy, but also may influence other studies, contributing to the future definition of indications to portal influx modulation.”

 O nosso grupo publicou recentemente o artigo “Impact of splenic artery ligation after major hepatectomy on liver function, regeneration and viability” (Scientific Reports/DOI: 10.1038/srep34731), provando que no modelo murino a laqueação da artéria esplénica associada a hepatectomia de 85% permite a modulação do influxo portal, promovendo um aumento da viabilidade celular e da regeneração, sem comprometer a função hepática.

Este estudo randomizado, tem como limitação a dimensão da amostra. Contudo o modelo escolhido, poderá servir de base para futuros estudos, eventualmente multicêntricos, com o objetivo de definir o “cut-off” da PVP a partir do qual deverá ser modulado o fluxo portal.

A discussão foi modificada como sugerido pelo revisor e de acordo com o que foi descrito.

**Revisor D:**

1. **1. This study was performed to evaluate changes in portal venous pressure during hepatectomy. Although the authors showed a relationship between portal venous pressure during hepatectomy these phenomena have been already well-known and underlying possible mechanism was not well suggested in this study.**

The aim of this study is to show the effects of portal venous variation during hepatectomy. The innovation lies in showing the influence of portal pressure variation before and after hepatectomy and not an isolated measurement after hepatectomy (like previous studies done). This is expressed in the discussion: “Previous investigations1,23 based on the measurement of PVP after hepatectomy or LDLT, attribute a post-hepatectomy PVP cut-off of 20 or 21 mmHg, from which the risk of hepatic failure is higher. However, they do not consider the baseline PVP before hepatectomy. Currently, the underlying mechanisms to PVP variation after hepatectomy are poorly understood in humans. In addition, the PVP variability in the human model is unknown, such as all the factors that may influence it. Thus, it seems more reliable to predict the occurrence of severe hepatic dysfunction after hepatectomy if we consider PVP variation before and after hepatectomy and not only a single measurement after hepatectomy.” Like we said in discussion, the mechanisms are not well known. There are a few explanations in previous studies. We transcribe an excerpt from the discussion where this is explained: As in previous studies1,3,22, this work supports the hypothesis that the responsible for liver function deterioration it is not only the functional percentage of the remaining liver, but also other factors such as the PVP increase after hepatectomy and the exposure to chemotherapy prior to hepatectomy. Despite portal venous flow plays a significant role in liver regeneration, these quick 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, namely the increased production of reactive oxygen species and cytokines induced by hemodynamic changes which, by itself, leads to hepatocyte necrosis and apoptosis and besides this it is also reported the portal hyperperfusion that 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

1. **2. In this work, there were many possible factors which can affect post-hepatectomy complication or mortality. Furthermore, small patient numbers, heterogenous etiologies for hepatectomy, and methodology were problematic to convince the results. You can not compare minor hepatectomies with major hepatectomies, or do you think that a bisegmentectomy (6 out of 30) is a major hepatectomy? Do you have small-for-size syndrome in minor hepatectomies?**

All possible factors related to the patient, to the disease or to the surgical procedure were considered, as expressed in the methodology section. As can be seen in table 1, the patients in the group PVP variation <2 and the patients in the group PVP variation >2 do not exhibit statistically significant differences in factors that could influence this analysis. That is, the samples of the 2 groups are similar, namely the benign or malign etiology (p=0,675). In fact, the sample is small, but the heterogeneity was minimized and controlled in this study.

We do not compare minor with major hepatectomies. As we can observe in results, the future liver remnant was considered in the univariate and multivariate analysis, precisely to could include 6 patients undergoing minor hepatectomy (bisegmentectomy) without being biased.

The aim of the study is not to evaluate which patients are going to have small-for-size, but to evaluate the effects of PVP variation after hepatectomy in a randomized sample.

1. **3. In the study, the authors showed many correlations but without the reference, if they were Pearson or Spearman correlations. Despite this, the correlations are poor. Will they be spurious correlations?**

The correlations are expressed in the methodology section: “The evaluation of normal distribution of quantitative variables was done according to the Shapiro-Wilk test. The comparison of continuous variables between two independent groups was done according to the independent samples t-Student test or the Mann-Whitney U test. The 2 test or the Fisher exact test were used for comparisons between categorical variables. For comparisons between ordinal or quantitative variables, the Rho-Spearman or the Pearson test were used.” In the samples that follow a normalized distribution were applied a Pearson's corelation and in the others the Spearman test.

1. **4. There was a lack of clinically important information. What were the morbidities? Please show the exact disease name among morbidities? Duration of overall survival?...**

For the statistical analysis of the complications grade, we used The Clavien-Dindo staging system.

The morbidities are listed below:

Clavien-Dindo V: Sépsis (1 patient) and hepatic failure (2 patients).

Clavien-Dindo III: hepatic abscess (2 patients), biliary collection (1 patient) and intestinal occlusion caused by bridle.

Clavien-Dindo II: pneumonia (1 patient), liver insufficiency grade A (1 patient), pancytopenia (1 patient).

90% of all patients were alive at 90th day. The overall survival were not performed because the samples include patients with benign or malign diseases, and we considered that analysis is not useful for this study.

**Revisor F (revisor de estatística):**

**No geral, gostei do artigo e acho que levanta algumas questões interessantes. No entanto, existem algumas dúvidas que gostaria de ver esclarecidas e que podem pôr em causa a validade das conclusões retiradas, para além de um erro que necessita de correcção antes da publicação do artigo (se for publicado)**

**1 – A figura 1 está francamente incorrecta e tem de ser revista pelos autores do artigo. Uma curva ROC nunca tem o crescimento representado na figura e a propria métrica do AUC (denominado Area Under the Curve) que corresponde ao cálculo da integral da área debaixo da curva deveria ter alertado os autores para esse facto. Por outro lado, o termo “Sensibility” não existe em estatística, devendo ser substituído por Sensitivity. A figura 2 está correcta.**

**Resposta:** A figura 1 foi eliminada.

**2 – O número da amostra é francamente pequeno para a quantidade de variáveis que foram estimadas pelo modelo de regressão logística. Por esse motivo, gostaria de ver o output completo de todas as variáveis que acabaram por ser incluídas no modelo juntamente com os respectivos intervalos de confiança a 95%. Se o modelo final incluiu apenas as variáveis “Clavien-Dindo” e “PVP >=2” conforme demonstrado na tabela 3, então não incluiu todas as variáveis que foram mencionadas e medidas ao longo do trabalho e que podem ser confundidores.**

**Resposta:** De facto, dado o tamanho da amostra e o número de variáveis, não foi possível usar todas as variáveis em simultâneo no modelo de regressão logística. Foi feita uma exploração dos dados e análise bivariada que permitiu reduzir o conjunto das variáveis independentes a estudar. O método de seleção das variáveis para o modelo final foi o *Forward*, método este que foi repetido com subgrupos das variáveis independentes*,* até se obter o melhor modelo.

**Nesse caso, gostaria de ver ao longo do texto uma explicação dos autores sobre que método utilizaram para seleccionar o modelo final e como justificam a ausência de confounders.**

No texto do artigo (pg.5)foi substituído **“**To identify predictors of major complications or PHLF logistic regression was used.**” por**

**“**To identify predictors of major complications or PHLF ***forward logistic regression*** was used.**”**

**Relativamente ainda ao modelo de regressão logística, os autores apresentam os resultados da tabela 3 como Risk Ratios. No entanto, a regressão logística apenas dá Odds Ratios/Log-Odds dependendo do software utilizado. O OR apenas é semelhante ao RR quando o outcome esperado é raro o que não parece ser o caso neste trabalho. Gostaria assim de alguma clarificação dos autores relativamente à métrica que está a ser utilizada na realidade.**

**Resposta:** Por lapso ficou RR mas a estatística é o OR. Foi substituído no texto do artigo RR - Risk ratio por OR- Odds Ratios.

**3 – Passa-se o mesmo nos dois modelos de regressão linear apresentados na tabela 3. Não se apresentam IC 95% para os coeficientes beta do modelo nem nenhuma discussão ao longo do texto sobre o método de selecção do modelo final apresentado na tabela 3.**

**Resposta:** No texto do artigo (pg.5)foi substituído **“**Linear regression was applied to identify predictors of hepatic dysfunction and cytolysis.**” por**

**“*Stepwise linear regression*** was applied to identify predictors of hepatic dysfunction and cytolysis.

**Por outro lado, não consigo perceber porque utilizaram um modelo linear simples e um modelo linear múltiplo (que tem por objectivo perceber a variação de uma variável no resultado final mantendo todas as outras constantes) parecendo-me algo supérfluo. Gostaria também de alguma clarificação relativamente a isto.**

Dois dos modelos finais obtidos é que são simples (apenas uma variável independente) mas o método usado foi sempre ***Stepwise linear regression***.

**Como referi anteriormente, considero o artigo interessante e acho que o estudo teve um bom design, no entanto, não posso recomendar que seja aceite para publicação antes de clarificar estas questões.**

Agradecemos os comentários e as sugestões ao estudo efetuado. As sugestões e as alterações realizadas tornaram o texto mais compreensível.