|  |
| --- |
| **EDITOR** |

**Comentário 1:** 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".

**- Resposta:** os autores vão submeter o trabalho a a um tradutor especializado em serviços de language polishing, após as revisões sugeridas pelos revisores.

**Comentário 2:** 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"

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 3:** na listagem final de referências, a referência 16 não indica o local de publicação

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 4:**  na listagem final de referências, a referência 21 não é aceitável, por se tratar de artigo não publicado.

**- Resposta:** retirada.

|  |
| --- |
| **REVISOR A** |

**Comentário 1:**  O artigo tenta ser uma apresentação da experiência de uma UCIP durante 10 anos mas os dados apresentados são muito escassos e pouco relevantes para caracterizar a população de doentes e os seus resultados (morbi-mortalidade) e eventuais fatores de risco ou de bom prognóstico

**- Resposta:** O facto de se tratar de um trabalho de análise retrospetiva é um fator limitante na colheita dos dados. A metodologia assentou nos dados recolhidos e registados numa base de dados internacional, para melhor comparação com outros grupos. Concordamos que para tentarmos ter dados homogéneos, se perde algum detalhe e ficamos limitados aos dados registados nessa base. Ainda assim, os autores consideram que para o objetivo desta revisão, os dados obtidos são adequados.

**Comentário 2:**  A introdução é excessivamente longa e foca-se quase só na história da ECMO, em vez da descrição da instalação do grupo/centro de ECMO no serviço dos autores

**- Resposta:** A introdução foi reformulada de modo a ir de encontro ao que o revisor propõe. Reduziu-se a parte teórica e descreve-se em maior pormenor a instalação no nosso centro.

**Comentário 3:**  Do ponto de vista metodológico é fundamental definir quando de fala de doentes avaliados e de número de ciclos de ECMO; muitas vezes é quase impossível saber se o denominador utilizado é o número de doentes ou o número de ciclos

**- Resposta:** alterado no texto.

**Comentário 4:** Existem também algumas contradições insanáveis que levantam dúvidas acerca da análise dos resultados: Definição de doentes pediátricos com maior ou igual a 28 dias no “Resumo”, mas definidos como de “29 dias a 17 anos” nos métodos

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 5:** Afirmação de aumento de casos “every year” no “Abstract” o que não se confirma na Figura 2 em que há quedas no número de ciclos de 2014 para 2015, de 2016 para 2017 e na comparação entre 2014 e 2017.

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 6:** A mortalidade do registo ELSO é de 61% (resumo) ou de 71% (página 4, penúltimo parágrafo)

**- Resposta:** No resumo refere-se à mortalidade dos doentes neonatais e pediátricos e no parágrafo referido diz respeito a todos os casos de ECMO realizados até hoje, incluindo adultos. No entanto, para evitar criar algum tipo de confusão nos leitores, foi retirado da introdução o outcome dos doentes.

**Comentário 7:**  Se a ELSO (aproveitar para adicionar uma referência com o link para o sítio da internet da ELSO) publica resultados duas vezes por ano, porquê usar os números do relatório de Abril/2019 – já devem ter sido publicados os relatórios do final de 2019 e do início de 2020. Numa pesquisa rápida encontramos um resumo do ano de 2019, publicado em Janeiro
de 2020 (https://www.elso.org/Portals/0/Files/Reports/2020\_January/International%20Summary%20January%202020\_page1.pdf), com valores que “contradizem” alguns dos valores e afirmações dos autores.

**- Resposta:** Foi corrigido no texto e usado o relatório de janeiro de 2020.

**Comentário 8:** Em alguns casos são efectuadas afirmações/referências a estudos, que não estão depois mencionados na Bibliografia. Porquê?

**- Resposta:** Foram retiradas essas referências quando se reformulou a introdução.

**Comentário 9:**  Não conseguimos encontrar no texto principal a referência ao artigo com o número 17.

**- Resposta:** acrescentado e sinalizado no texto.

**Comentário 10:**  Nos métodos os autores falam em análise de variáveis continuas com medianas e intervalo interquartil, mas depois apresentam valores de medianas e amplitude (min-máx)

**- Resposta:** acrescentado no texto e na tabela 1. Optou-se por manter também a amplitude pois é um dado relevante neste contexto. Por exemplo saber qual a idade do doente mais novo ou a duração do ECMO mais prolongado.

**Comentário 11:**  O número de sobreviventes é de 45 (página 8) ou de 44 (Tabela 1).

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto e tabela 1

**Comentário 12:**  Existem várias contradições entre os valores da Tabela 1 e valores descritos no corpo do texto do artigo – nº sobreviventes, % de rapazes, nº total de ECMO (Tabela 1 temos 44 VA e 19 VV = 63, mas são 65 doentes e 67 ciclos – porquê esta discrepância?

**- Resposta:** alterado e sinalizado na tabela 1

**Comentário 13:** Na descrição da instalação do centro de referência faz-se menção ao primeiro caso em Maio/2010 mas depois dizem que apenas no Verão de 2010 enviaram dois médicos e uma enfermeira para um centro sueco de excelência para “to learn” – quem foi responsável pela supervisão/decisões no primeiro caso?

**- Resposta:** Na reformulação da introdução explica-se melhor como decorreu o processo de instalação do centro e esta questão é abordada.

**Comentário 14:**  A base de dados foi recolhida prospectivamente ou retrospectivamente?

**- Resposta:** Trata-se de uma análise observacional, retrospetiva, da base de dados dos doentes em ECMO do nosso centro. No entanto, a base de dados é colhida de forma prospectiva. Todos os doentes têm um CRF que é preenchido durante o internamento. Esse dado foi acrescentado no texto.

**Comentário 15:**  A Figura 2 deve ser removida, não acrescenta nenhum valor em relação à apresentação de dados em forma de tabela. Aproveitar para discutir na respectiva secção o porquê de não haver doentes transferidos das UCIN e UCIP de Coimbra – acaso? decisão de transferência para o outro centro (Hospital de S. João)?

**- Resposta:**  Os autores concordam. A figura 2 foi eliminada, tendo sido criada a tabela 2 de forma a ir ao encontro do sugerido pelos revisores. Relativamente ao facto do nosso estudo não incluir doentes provenientes de Coimbra, seria especulativo discutir a causa que o justifique, pelo que sai do âmbito do nosso trabalho.

**Comentário 16:**  Os autores reclamam no final da discussão uma melhoria dos resultados ao longo dos anos devido à experiência da equipa e melhorias nos equipamentos e plano de tratamentos, mas não apresentaram nenhuns resultados de mortalidade/morbilidade para cada um dos anos do estudo, nem nenhuma análise para esta afirmação.

**- Resposta:** O texto foi alterado de modo a estar de acordo com os resultados.

**Comentário 17:**  A nível da conclusão também não são apresentados nenhuns dados que permitam afirmam a última frase das conclusões acerca da melhoria da equipa e dos planos de formação

**- Resposta:** Na introdução reformulada são apresentados dados que fundamentam a conclusão.

**Comentário 18:**  A Tabela 1 precisa de ser toda revista e de ficar claro se a análise é referente ao número de doentes (n=65) ou de ciclos (n=67).

**- Resposta:** a tabela 1, como referido no título/ cabeçalho contém a informação relativa ao total de doentes incluídos (n=65).

**REVISOR B**

**Comentário 1:**  Uniformizar termos utilizados – Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar
Lisboa Norte, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte.

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 2:**  Descrever a que se referem as siglas VV e VA na primeira vez que há
referência no artigo e o que as diferencia

**- Resposta:** acrescentado e sinalizado no texto.

**Comentário 3:** Clarificar melhor os critérios clínicos para considerar esta técnica

**- Resposta:** acrescentado e sinalizado no texto.

**Comentário 4:**  Em relação aos neonatais referir quais as contra-indicações especificas - idade gestacional/peso limite, outras malformações/síndromes/comorbilidades

**- Resposta:** alterado e sinalizado no texto.

**Comentário 5:**  - Incongruência nalguns dados estatísticos:
   -  distinção de géneros – no texto aparece 52% género masculino, mas depois na tabela é referido 50%

**- Resposta:** no texto a percentagem apresentada é referente ao total dos doentes. Na tabela a proporção quanto ao género é de acordo com a faixa etária (neonatal ou pediátrico). Alterado e assinalado no texto e na tabela 1.

   -  11 casos de pneumonia corresponde a 39% e não 38% como referido

**- Resposta:** Alterado e assinalado no texto

   -  As complicações neurológicas são referidas 19 vezes. 19/67 são 28% e não os 18% apresentados na pág 8, nem os “overall CNS complication of 9.5%” da pág 10. Não se entende como se chegam a estes dados.

**- Resposta:** as complicações neurológicas totalizam 18% do total das complicações clínicas (n=105), o que corresponde a 18% dessas. Os overall CNS complication corresponderão a 12% (19/161 do total). Alterado e assinalado no texto

**Comentário 6:**  Com uma série relativamente pequena penso que seria de maior valor desenvolver todas as indicações. Referir quantos tinham doença crónica/comorbilidades.

**- Resposta:** Tratando-se de uma análise retrospetiva, os autores não possuem dados suficientes para expor essa informação. No entanto, a grande maioria dos doentes incluídos tinham antecedentes irrelevantes.

**Comentário 7:**  Cuidado com a expressão “None of all other patients had any significant sequelae” da pág 9. Não é referido tempo de follow-up, provavelmente ainda curto nalguns doentes, nem o tipo de avaliações realizadas (escalas de desenvolvimento…)

**- Resposta:** Alterado e assinalado no texto.

**Comentário 8:** Cortava frase: “In 2016 ECMO was also performed for 11 times (4 in neonatal and 7 in pediatric patients)” da pág 9 – dado apresentado no gráfico referido.

**- Resposta:** Alterado no texto

**Comentário 9:** Justificar melhor quais as hipóteses para uma sobrevida maior nos doentes em ECMO > 7 dias – achado muito diferente do descrito na literatura

**- Resposta:** O texto foi modificado de modo a melhor explicar esta associação.

**Comentário 10:**  Pág. 10 – “In our study we found neurologic sequelae in 5%” – substituir por Major neurologic sequelae. Muito cuidado com esta referência… follow-up ainda curto na maioria dos doentes… as complicações neurológicas ocorreram em 28% dos doentes. Estes doentes não apresentam qualquer sequela?

**- Resposta:** substituído no texto. Dos doentes incluídos neste trabalho, à data da realização do estudo, apenas 3 tinham sequelas neurológicas.

**Comentário 11:**  referir nas limitações do estudo: follow-up curto ainda na maioria dos
doentes…

**- Resposta:** acrescentado no texto.

**REVISOR C**

**Comentário 1:**  A referência 5 diz respeito a um estudo de adultos; e em relação
especificamente à população pediátrica? Há estudos a comprovar uma
melhoria do prognóstico?

**- Resposta:**  Os autores não têm conhecimento de estudos existentes a comprovar a utilidade do ECMO na melhoria de prognóstico de doentes com insuficiência respiratória grave e com análise custo-efetividade em idade pediátrica.

**Comentário 2:** “Among neonatal patients the median age was 3 days (min 0, máx 20 days).
The median age of pediatric patients was 3 years and 6 months (min 29 days, máx 17 years and 4 months)”. Poder-se-á acrescentar o IQR, assim como é dito nos métodos.

**- Resposta:** acrescentado no texto.

**Comentário 3:**  Relativamente às principais indicações para ECMO, poder-se-ia discriminar os critérios para início.

**- Resposta:** acrescentado no texto.

**Comentário 4:** “The median lenghth of ECMO support was 12 days (min 1, máx 57 days)”. Poder-se-ia acrescentar o IQR

**- Resposta:** acrescentado no texto.

**Comentário 5:** Seria interessante perceber quais as patologias em que o curso de ECMO foi
mais prolongado.

**- Resposta:** acrescentado e assinalado no texto.

**Comentário 6:** Relativamente à complicações: descrever quais as patologias em que se registaram mais complicações em ECMO e se estas foram mais frequentes no ECMO VV ou no VA.

**- Resposta:** Na base de dados consultada as complicações estão agrupadas por tipo de indicação para ECMO (“Neonatal respiratory, Pediatric respiratory, Pediatric cardiac”), pelo que os autores não possuem a informação sugerida pelo revisor. Foi acrescentada esta limitação na discussão.

**Comentário 7:** “An ECMO duration >7 days was associated with lower mortality (25% of
deaths vs 56% for ≤ 7 days duration)”. Falta o valor p; é significativo?

**- Resposta:** o valor p referente a essa afirmação está antes dessa frase: “...the results demonstrated an association between longer ECMO duration and survival (p = 0.03)...”.

**Comentário 8:** Seria interessante perceber que tipo de sequelas neurológicas foram encontradas e se estas ocorrem em RN ou crianças. Seria também interessante perceber se essas foram as crianças em que se registaram complicações ou que tiveram um curso mais prolongado de ECMO

**- Resposta:** acrescentado e assinalado no texto.

**Comentário 9:** Seria mais informativo indicar quantos casos foram realizados na primeira metade do estudo vs segunda metade. E em relação à mortalidade, também foi melhorando ao longo dos anos? Tanto nos neonatais como nos pediátricos?

**- Resposta:** Os autores concordam. A figura 2 foi eliminada, tendo sido criada a tabela 2 de forma a ir ao encontro do sugerido pelos revisores. A mortalidade não diminui de forma sustentada ao longo do período em análise, porém, devido à heterogeneidade clínica e das características dos doentes, os autores optaram por não coloca-la no texto. Importa realçar, como descrito, a mortalidade global que é inferior à publicada pelo ELSO.

**Comentário 10:** “A study revealed that survival inversely correlated with ECMO duration, especially in cases of support for more than 7 days, probably because
prolonged duration of ECMO use is related with more severe illnesses (19). Curiously we found an association between ECMO duration and survival (p=0.035), with higher mortality in ECMO duration group ≤ 7 days (50%) when compared to ECMO duration 7 days (18%). This can probably be explained by the patients with CDH who died shortly after surgery.”

Parece um pouco contraditório: maior mortalidade relaciona-se com menor
duração de ECMO, porque a ECMO é mais prolongada em doenças mais
graves???
A explicação dada para maior mortalidade em situações em que o curso de
ECMO foi menos prolongado se dever à mortalidade pós-operatória dos casos
de CDH não está descrita nos resultados. Para ser possível discutir esse
dado terá que estar explícito nos resultados.

**- Resposta:** Foi alterado o texto de modo a analisar esta questão com mais profundidade.

**Comentário 11:** “During The last 10 years our work improved, as the technical skills and staff experience with the equipment and patient treatment, what may have influenced the outcome results”.

Nos resultados não está descrita a melhoria da mortalidade aos longos dos anos.

**- Resposta:** Os autores pretendem transmitir a melhoria contínua do trabalho em equipa, que resulta da experiência cada vez maior com o aumento do número de doentes em ECMO no nosso centro, anualmente. Não está descrita a mortalidade anual, apenas a mortalidade global, no período analisado, comparada à publicada pelo registo ELSO. Mas concordamos com a crítica e foi retirada a última parte da frase.

**Comentário 12:** Nas Tabelas deve também ser colocado o IQR.

**- Resposta:** acrescentado na tabela 1.

**Comentário 13:** Os algarismos até 10 ao longo do texto devem ser escritos por extenso.

**- Resposta:** alterado ao longo do texto.

**REVISOR D**

**Commentary 1 - Introduction**

The abstract reflects the contents of the manuscript, I would prefer to see only conclusions and not discussion conclusion.

**- Authors:** corrections have been entered into the text.

The introduction is too long and have sections of indications, contraindications and complications that should be on the discussion section.

**- Authors:** The introduction has been reformulated to be shorter and more focused on our center. The indications and contraindications were moved to a new section under methods.

I think that the introduction should be focus on the importance of having a pediatric ecmo center in the population of Lisbon. It would also be important to refer how the idea was born and difficult to implement the project.

**- Authors:** Answered in the previous question.

The objective is well explained but should said that this was a need of the population of patients.

**- Authors:** Objectives were changed according to the suggestion made.

**Commentary 2 - Methods**

It is too short have no data about:
How were patients select and if criterium changed over the years
**- Authors:** the patients were selected according to diagnosis/ ECMO indications.

Does not talk about the technique used in implantation and management of the ecmo patients

**- Authors:** A new section with technical details was created.

Has you have multidisciplinary team how was done the discussion

**- Authors:** The text was changed to explain how it was done.

Demographic data should be on this section

**- Authors:** The text was changed to include these data.

**Commentary 3 – Results**

It is a great confusion it would be better to have more tables the interpretation would be much easier.

**- Authors:** A new table was included

**Commentary 4 – Discussion**

You can not have a discussion that is shorter than introduction.
The initial paragraph is very well because refers to the need that this project answers. Has your numbers are not to great you can never say that your results are better than elso database,

maximun you can say that are not inferior.

**- Authors:** The discussion was changed according to the recommendations made.

You refer to quality of life but you have not done any test to evaluate it, is better to eliminate the reference to quality of life.

**- Authors:** Patients were formally evaluated with valid instruments to assess quality of life. It was specified in the text.

**Commentary 5 – Conclusion**

The conclusion is not according with data. You should emphasize that the center is a low volume but has results not inferior to reported to elso database. You should also refer the importance of your center experience and that other should consider ecmo has a tool on the treatment of their patients, they have a center with good results.

**- Authors:** corrections have been entered into the text **.**

**REVISOR E**

Page 8 - It would be important to see on the map the location of other hospitals and specially hospitals with the same technique. By instance, the pediatric hospital in Coimbra does not have? If not, why?

**- Authors:** we pretend to illustrate just the location of hospitals of origin (outpatient cases) for didactic purpose. It is very difficult to include all hospitals of our country in this figure. There is only one other hospital with pediatric ECMO in Portugal (Hospital São João). As mentioned in the text.

Page 8 - If hospital são João has an ECMO unit, why there were kids coming from Porto region to Lisbon?

**- Authors:** Over 10 years we retrieved two patients from the region of Porto. They were not accepted by the ECMO unit in the region for reasons related to a temporarily incapacity to treat these patients.

Page 8 - There is information about patients that should have used ECMO and did not due to the lack of this technique on the hospital where they were/lack of knowledge from the team about ECMO?

**- Authors:** we do not have that information, but in those hospitals when they have a critically ill patient that meets criteria for ECMO, they contact an ECMO center to discuss that possibility.

Page 15 (Figure 2) - I think that the location of the hospital is important for this work but perhaps it is not necessary to include the names. That would only make sense if the authors were analysing data based on the hospital of origin.

I would suggest to include on the map:

- the location of all hospitals from NHS with neonatal/pediatric care,

- the location of hospitals with ECMO

- highlighing the hospitals from were patient cases came

- lines linking the origin and the destination as well as the number of outpatients coming from there.

**- Authors:** We understand the idea, but it is not very easy to implement. There are many hospitals with pediatric departments and the map would become less legible. As described above and in the text, there is only one other pediatric ECMO center in Portugal.

**REVISOR F**

My only criticism relates to the absence of post-cardiotomy patients in this case series. Post-cardiotomy shock is a 'classic' indication for neonatal/pediatric ECMO, with several specificities and less favourable outcome. This should be underline in the methods and discussion section of the paper.

**- Authors:** We have made changes in the text to include the cardiac cases and we explain in the discussion why the lack of post-cardiotomy ECMO patients.