Os autores gostariam em primeiro lugar de agradecer tanto aos editores como aos revisores todos os comentários realizados. De seguida, apresentamos os vossos comentários, as nossas respostas e sugestões de alterações. Assinalámos a letra de cor vermelha o que foi alterado no artigo.

**Comentários de editores**

**Comentário 1.** O título do artigo deve por princípio referir qual o tipo de estudo
realizado.

**Resposta:** Acrescentámos essa informação ao título: “an observational retrospective study”.

**Comentário 2.** Ao longo do artigo por vezes o número de pacientes aparece por extenso e outras vezes em forma de número; este deve ser uniformizado.

**Resposta:** Alterámos conforme sugerido em: “…only 1 (8.3%) patient died in the FR group…”

No entanto, há uma frase que optamos por não alterar pelo facto de o número começar no início da frase: “Twelve patients (20%) presented a FR with a median CRP concentration of 233.1”.

**Comentário 3.** O resumo deve ter a mesma estrutura que o corpo de texto; como este
inclui discussão, aquele deve incluir discussão também.

**Resposta:** Acrescentamos as seguintes frases ao abstract/resumo:

**DISCUSSION:** Several studies suggest the importance of this protein in infection.

**DISCUSSÃO:** Vários estudos sugerem a importância desta proteína na infeção

**Comentário 4.** O formato BMP não é adequado para gráficos, devendo ser vetorial (AI
ou EPS) ou ficheiro bitmap.

**Resposta:** Iremos anexar um formato adequado em EPS.

**Comentário 5.** Referências: a referência 10 tem o título em maiúsculas; as
referências 27 e 29 têm o local de publicação; referências 3, 5 a 12,
14, 15, 17, 18, 20 a 23, 26 a 35 e 38 não têm o nome da revista abreviado.

**Resposta:** Foram feitas as alterações sugeridas a cada referência mencionada pela ordem anteriormente referida:

Alterámos o título da referência 10 que estava em maiúsculas:

10. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J. Exp. Med. 1930;52(4):561-71.

Retirámos o local de publicação das referências 27 e 29:

27. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Crit. care. 2006;10(5):R125.

29. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. Crit. care. 2012;16(2):R53.

Colocámos o nome da revista abreviado nas seguintes referências:

3. Angus DC, Marrie TJ, Obrosky DS, Clermont G, Dremsizov TT, Coley C, et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society Diagnostic criteria. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166(5):717-23.

5. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit. Care. 2011;15(6):R267.

6. Rebuck JA, Rasmussen JR, Olsen KM. Clinical aspiration-related practice patterns in the intensive care unit: a physician survey. Crit. care medicine. 2001;29(12):2239-44.

7. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik S. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. J. Intern. Med. 1998;244(5):379-86.

8. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin. Microbiol. Infect. 2011;17 Suppl 6:E1-59.

9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 2007;44(Supplement\_2):S27-S72.

10. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. J. Exp. Med. 1930;52(4):561-71.

11. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. Crit Care Clin. 2011;27(2):241-51.

12. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. Mol. Immunol. 2001;38(2-3):189-97.

14. Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. Intensive Care Med. 2002;28(3):235-43.

15. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. Clin. Microbiol. Infect. 2005;11(2):101-8.

17. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia resolution: a pilot study. Eur. Respir. J. 2005;25(5):804-12.

18. Goncalves-Pereira J, Pereira JM, Ribeiro O, Baptista JP, Froes F, Paiva JA. Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study. Clin. Microbiol. Infect. 2014;20(12):1308-15.

20. Mandell LA, Whitney CG, Dowell SF, File TM, Jr., Niederman MS, Torres A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 2007;44(Supplement\_2):S27-S72.

21. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, Hoepelman AI. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. Eur. Respir. J. 2008;32(3):726-32.

22. Li Q, Gong X. Clinical significance of the detection of procalcitonin and C-reactive protein in the intensive care unit. Exp Ther Med 2018.15(5):4265-70.

23. Bazeley J, Bieber B, Li Y, Morgenstern H, de Sequera P, Combe C, et al. C-reactive protein and prediction of 1-year mortality in prevalent hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2452-61.

26. Povoa P, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bos LD, Esperatti M, Silvestre J, et al. Biomarkers kinetics in the assessment of ventilator-associated pneumonia response to antibiotics - results from the BioVAP study. J Crit Care. 2017;41:91-7.

27. Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. Crit. care. 2006;10(5):R125.

28. Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, Hoess C, Henzen C, Werner Z, et al. Utility of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. Clin. Chem. Lab. Med. 2015;53(4):559-66.

29. Coelho LM, Salluh JI, Soares M, Bozza FA, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, et al. Patterns of c-reactive protein RATIO response in severe community-acquired pneumonia: a cohort study. Crit. care. 2012;16(2):R53.

30. Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. Clin. Infect. Dis. 2005;40(12):1855-7.

31. Gutiérrez-Gutiérrez B, Morales I, Pérez-Galera S, Fernández-Riejos P, Retamar P, de Cueto M, et al. Predictive value of the kinetics of procalcitonin and C-reactive protein for early clinical stability in patients with bloodstream infections due to Gram-negative bacteria. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2019;93(1):63-8.

32. Zhang Z, Ni H. C-reactive protein as a predictor of mortality in critically ill patients: a meta-analysis and systematic review. Anaesth Intensive Care. 2011;39(5):854-61.

33. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. Crit. Care Med. 2013;41(10):2336-43.

34. Al-Zwaini EJ. C-reactive protein: a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal septicaemia? East. Mediterr. Health J. 2009;15(2):269-75.

35. Bomela HN, Ballot DE, Cory BJ, Cooper PA. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000;19(6):531-5.

38. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. Crit. Care Med. 2008;36(1):166-71.

**Comentário 6.** Poderá ser adequado proof-reading por uma pessoa com experiência em inglês técnico para correção de ocasionais incorreções linguísticas
tais como as que foram salientadas pelos revisores.

**Resposta:** Não dispomos de alguém qualificado para tal. Porém, o artigo foi revisto por todos os autores.

**Comentários de revisores**

**Comentário 1.** Os autores deverão considerar a hipótese de o título não ser uma
questão.

**Resposta:** De acordo com a sugestão do revisor, alterámos o título para:

“Usefulness of early C-reactive protein kinetics in response and prognostic assessment in infected critically ill patients: an observational retrospective study”

“A utilidade da cinética precoce da proteína C-reativa para avaliar a resposta e prognóstico nos doentes críticos infectados: um estudo observacional retrospetivo”

**Comentário 2.** Os autores deverão considerar reduzir a descrição dos métodos,
nomeadamente das co-morbilidades (eventualmente em anexo; tabela).

**Resposta:** Dado o máximo de figuras/tabelas ser 6, a adição demais uma tabela não foi equacionada já que com isto iríamos reduzir o número de figuras/gráficos disponíveis a apresentar nos resultados. No entanto, dado que são definições de um artigo previamente publicado sugerimos apresentar as definições das co-morbilidades em apêndice 1.

“Accordingly to definitions previously published, the comorbidities recorded were alcoholism, chronic heart failure, chronic kidney failure, chronic liver disease, chronic respiratory failure, diabetes mellitus, drug addiction, human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immune deficiency syndrome (AIDS), neoplasia, neurological disease or traumatic brain injury. The comorbidities definitions are set out in appendix 1[18](#_ENREF_18" \o "Goncalves-Pereira, 2014 #65).”

**Comentário 3.** Os autores deverão considerar uma figura/diagrama explicativo dos
grupos-cinética de PCR para mais fácil visualização e discussão.

**Resposta:** Optámos por construir um diagrama explicativo em apêndice 2. Foi acrescentada a seguinte frase aos materiais e métodos: “These criteria are set out in appendix 2.”

**Comentário 4.** Visto tratar-se de população com SAPS II elevado, os autores deveriam comentar a existência ou não de choque séptico e o seu impacto. Sobre o
mesmo tópico do SAPS II seria interessante análise do ponto de vista do
SMR  - Standardized mortality ratio.

**Resposta:** Relativamente à questão sobre a existência ou não de choque sético e o seu impacto não foi possível avaliar estes dados retrospectivamente. Porém, com base nos registos clínicos, verificámos que 39 doentes (65%) receberam terapêutica vasopressora durante o período do estudo. Assim, podemos inferir que neste período 65% dos doentes teve choque sético. Dada a evolução de lactatos da nossa amostra apresentar uma mediana de valor com perfil descendente, inferimos que, independentemente da existência de choque sético, houve uma evolução clínica favorável que é comprovada pelo facto de nenhum dos doentes ter falecido aos 8 dias.

O SAPS II é utilizado para prever a mortalidade intra-hospitalar de um doente e é frequentemente utilizado para caracterizar a gravidade de uma população A SMR permite estabelecer uma relação entre a mortalidade hospitalar observada e a prevista. A SMR da nossa amostra foi de 0.45 pelo que a mortalidade observada foi mais de 50% inferior em relação à prevista.

De acordo com a sugestão do revisor, sugerimos as seguintes alterações em cada secção:

**MATERIALS AND METHODS**

“We have collected the highest lactate concentration of the day at days 0, 4 and 7 and which patients have received vasopressor support between D0 and D7.”

**RESULTS**

“In our sample, 39 (65%) of the patients have received vasopressors during study period.“

**DISCUSSION**

“Our sample with a median SAPS II of 39 predicts an intra-hospitalar mortality of 43.8%. We infer that 65% of our patients had septic shock since they received vasopressor support. However, none of the patients died in the first 8 days and a SMR of 0.45 was documented.”

 **Comentário 5.** Na descrição dos grupos não fica claro a diferença entre
delayed-slow-response e não respondendores conforme descrito por P.Póvoa e
L.Coelho et al. Devem comentar -" In the DSR group, which included 31
(51.7%) patients, median CRP concentration on day 0 was 73.6 (IQR,
25.8-181.0) mg/L, 146.6 (IQR, 104.4-208.6) mg/L on day 4 and 73.0 (IQR,
40.0-199.0) mg/L on day 7" o que distingue este grupo de um grupo não
respondendor (referência 17 Figura 1C).

**Resposta:** Agradecemos a oportunidade de esclarecer o revisor. Em primeiro lugar os padrões de cinética de PCR não coincidem com os do P. Póvoa. Este artigo serviu como base para definir os grupos de cinética de PCR no nosso estudo. Enquanto que um doente não respondedor no artigo do P. Póvoa apresenta um rácio de PCR sempre superior ou igual a 0,8 durante o período de 8 dias, no nosso artigo o grupo delayed-slow-response é definido somente com base no PCR inicial (rácio entre D4 e D0) tendo este que ser superior ou igual a 0,8. Este critério não invalida uma descida de PCR após o 4º dia e como é possível observar na figura 1 do no estudo, este grupo apresenta um perfil descendente de PCR (ao contrário do grupo não respondedor do P. Póvoa).

6. A cinética de biomarcadores (como PCR e PCT) parece ser influenciada por
agressões repetidas ou prévias à infeção. Não está claro o porquê de
apenas considerarem pneumonia adquirida na comunidade e pneumonia de
aspiração e não pneumonia nosocomial e pneumonia associada ao ventilador,
quando consideraram bacteremia nosocomial/UCI. Em alguns doentes o D0 será
D0 hospitalar e noutros não, sendo que isso pode ter impacto. Carece de
comentário.

Resposta: O grupo de doentes escolhido deve-se em primeiro lugar ao facto de os autores querem estudar em particular este grupo de doentes. Em segundo lugar, neste grupo de doentes é possível definir um momento de infeção de forma mais objectiva e com instituição de terapêutica próxima do momento da infeção. Relativamente à pneumonia adquirida na comunidade e à pneumonia de aspiração, também adquirida na comunidade, os doentes apresentam habitualmente uma clínica linear que associadamente a meios complementares de diagnóstico permite um diagnóstico precoce, permitindo definir de forma mais objetiva o momento de infeção e adoção de terapêutica antibiótica face aos restantes tipos de pneumonia. A ausência de um gold standard na pneumonia nosocomial ou associada ao ventilador torna o seu diagnóstico mais dificil

Por outro lado, doentes com D0 a nível hospitalar podem apresentar valores de PCR inicial inferior aos com D0 a nível da UCI pelo fato de os doentes que entram logo na UCI apresentarem um estado mais crítico desde o início. No entanto, não pode ser assumida esta afirmação pois sabemos que doentes mais críticos apresentam mais co-morbolidades que podem influenciar em sentidos opostos os valores de PCR. Além disso, penso que será mais relevante pensar nas agressões que são feitas ao longo de um internamento de uma UCI com, por exemplo, colocação de cateter venoso central, ECMO, entre outras técnicas que promovem a elevação da PCR ao longo dos dias.

De acordo com a sugestão do revisor, sugerimos as seguintes alterações em cada secção:

**MATERIALS AND METHODS**

“We have not decided to include patients with hospital-acquired pneumonia or ventilator associated pneumonia due to the more subjectivity in defining the moment of infection compared to the others diagnosis.”

**DISCUSSION**

“Finally, CRP value may be higher in patients first admitted to ICU compared to patients admitted to the hospital. This could be justified by the fact that the first patients are in a critical stage with a higher level of inflammatory response when compared to the second group. However, we may not assume completely this affirmation because CRP is influenced by countless situations. For example, the great majority of co-morbidities may raise CRP level. However, there are some that may not rise or even decrease the CRP level.”

Retirámos a frase “Finally, since clinical conditions or therapies that can influence CRP kinetics were not collected, our results may be biased.” Por já ter sido referido previamente em “Second, clinical conditions as well as therapies that could influence CRP kinetics during the course of infection were not analyzed.”

**Comentário 7.** Ná pagina 6 do manuscripto, onde se lê "desnutrition" deverá ler-se
"malnutrition" e onde se lê "chronic renal failure" deverá ler-se "chronic
kidney disease" de acordo com a classificação aceite internacionalmente.
Do mesmo modo, na tabela 1, deverá ler-se "chronic kidney disease" em vez
de "chronic renal disease”.

**Resposta:** De acordo com a sugestão do revisor, alteramos "chronic renal failure" para "chronic kidney disease". Alterámos "desnutrition" para "malnutrition" no apêndice 1 com a definição de co-morbilidades. Corrigimos na tabela 1 a ordem de escrita de 3 co-morbilidades para respeitar a ordem alfabética (Chronic Kidney Disease, Chronic Liver Disease, Chronic Respiratory Failure).

**Revisores comentário 8**. Os autores deverão comentar se nas definições de imunodeficiência não foram incluídos doentes neutropénicos?

**Resposta:** Não foram incluídos doentes neutropénicos. Sugerimos acrescentar nos materiais e métodos:

“Patients with tuberculosis or *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, immunosuppression or neutropenia were also excluded. Immunosuppression was considered present if the patient was under short term (daily dose of corticosteroids ≥1 mg/kg or >40 mg of oral prednisolone or equivalent for at least 1 week in the 3 months preceding the ICU admission) or long term (daily dose of ≥0.2 mg/kg prednisolone or equivalent during a minimum of 3 months in the 12 months preceding the ICU admission) corticosteroids use or if, in the prior year to hospital admission, any immunosuppressive therapy (including cytostatics) was used. Neutropenia was defined as an absolute neutrophils count < 1x109/l[18](#_ENREF_18).”

**Revisores comentário 9.** Na página 4 do manuscripto, na introdução, onde se lê "promoting against the infection" deverá ler-se algo como "promoting activity against
the infection".

**Resposta:** Agradecemos a correção e alterámos a frase conforme sugestão dos revisores.

“Mostly produced in the liver in response to the increase of inflammatory cytokines, in particular interleukin-6, CRP binds to polysaccharides in microorganisms, activating the classical complement pathway of innate immunity[12](#_ENREF_12) promoting activity against the infection as it has been demonstrated previously in mice infected with *Streptococcus pneumoniae*[13](#_ENREF_13" \o "Mold, 1981 #63).”

**Revisores comentário 10:** Na página 4 do manuscripto, na introdução, o segmento "pentraxin family member" não está adequadamente contextualizado, não sendo
perceptível a frase com a estrutura atual.

**Resposta:** De forma a contextualizar adequadamente o segmento "pentraxin family member" alterámos para a seguinte forma:

First discovered and named for its reaction with the pneumococcal C-polysaccharide by Tillet *et al.*[10](#_ENREF_10), C-reactive protein (CRP) is a homopentameric acute phase protein with pro and anti-inflammatory properties and is involved in acute immunological responses which make it a pentraxin family member[11](#_ENREF_11). Mostly produced in the liver in response to the increase of inflammatory cytokines, in particular interleukin-6, CRP binds to polysaccharides in microorganisms, activating the classical complement pathway of innate immunity[12](#_ENREF_12) promoting activity against the infection as it has been demonstrated previously in mice infected with *Streptococcus pneumoniae*[13](#_ENREF_13" \o "Mold, 1981 #63).

**Revisores comentário 11:** Na págna 4 do maunscripto, na introdução, a frase "Infection in the critically ill patient is a major cause of morbidity and mortality, counting with 64% of respiratory origin" não está claramente perceptível, devendo ser corrigida.

**Resposta:** De forma a clarificar a frase em questão, sugerimos a seguinte alteração:

“Infection is a major cause of morbidity and mortality in the critically ill patient, being the respiratory focus one of the main infection focus.”