



ACURÁCIA DIAGNÓSTICA DA PROCALCITONINA E DA PROTEÍNA C-REATIVA NA DETECÇÃO PRECOCE DA SEPSE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

DIAGNOSTIC ACCURACY OF PROCALCITONIN AND C-REACTIVE PROTEIN IN THE EARLY DETECTION OF SEPSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

DOI: 10.5281/zenodo.22699374



Diego Brasileiro Pereira¹

Nicolas Dias Silva²

Carolina Arianne de Figueiredo Lima³

Joanderson Fernandes de Melo⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar a acurácia diagnóstica da procalcitonina (PCT) e da proteína C-reativa (PCR) na detecção precoce da sepse em adultos. **Métodos:** Revisão sistemática com meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica, conduzida conforme as diretrizes PRISMA 2020 e PRISMA-DTA. As recomendações STARD 2015 foram consideradas como referência para características de relato dos estudos primários de acurácia. As buscas foram realizadas em 18 de agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Europe PMC. Dois revisores independentes realizaram a triagem, a extração de dados e a avaliação do risco de viés (QUADAS-2), com divergências resolvidas por um terceiro revisor. Sensibilidade e especificidade foram combinadas por modelos de efeitos aleatórios, segundo o modelo bivariado de Reitsma, com intervalos de predição de 95%. **Resultados:** De 458 registros identificados, 116 estudos foram incluídos na síntese qualitativa, nove na meta-análise de PCT e oito na de PCR. A PCT apresentou sensibilidade de 0,680 (IC 95%: 0,558–0,782; IP 95%: 0,38–0,89) e especificidade de 0,773 (IC 95%: 0,668–0,853; IP 95%: 0,46–0,94), com DOR de 7,44. A PCR apresentou sensibilidade de 0,766 (IC 95%: 0,647–0,854; IP 95%: 0,44–0,93) e especificidade de 0,684 (IC 95%: 0,442–0,856; IP 95%: 0,20–0,95), com DOR de 8,35. A comparação exploratória entre

1 Discente do curso de Medicina, Faculdade Zarns, Pouso Alegre, MG, Brasil.

2 Discente do curso de Medicina, Faculdade Zarns, Pouso Alegre, MG, Brasil.

3 Discente do curso de Medicina, Faculdade Zarns, Pouso Alegre, MG, Brasil.

4 Docente do curso de Medicina, Faculdade Zarns, Pouso Alegre, MG, Brasil.





as DORs, sem modelagem da correlação decorrente de estudos compartilhados entre os biomarcadores, não evidenciou diferença estatisticamente significativa (teste Z; $p = 0,773$). A heterogeneidade foi elevada ($I^2 > 80\%$). O teste de Egger não detectou assimetria estatisticamente significativa ($p = 0,276$ para PCT; $p = 0,411$ para PCR), embora sua capacidade de detectar viés seja limitada quando $k < 10$. **Conclusão:** PCT e PCR apresentaram perfis complementares na síntese agregada — a PCT foi mais específica e a PCR mais sensível —, mas não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na comparação exploratória das DORs. Ambos os biomarcadores devem ser interpretados em conjunto com escores clínicos de triagem e gravidade (qSOFA, SOFA, NEWS2), e não isoladamente. A heterogeneidade elevada e o risco de viés no domínio do teste índice reforçam a necessidade de estudos prospectivos futuros com pontos de corte pré-especificados e definições Sepsis-3 uniformes.

Palavras-chave: Sepsis; Procalcitonina; Proteína C-reativa; Acurácia diagnóstica; Revisão sistemática; Meta-análise.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) for the early detection of sepsis in adults. **Methods:** Systematic review with meta-analysis of diagnostic accuracy studies, conducted according to PRISMA 2020 and PRISMA-DTA. The STARD 2015 recommendations were considered as a reference for reporting characteristics of the primary diagnostic accuracy studies. Searches were performed on August 18, 2026, in PubMed/MEDLINE, SciELO, and Europe PMC. Two independent reviewers performed screening, data extraction, and risk-of-bias assessment (QUADAS-2), with disagreements resolved by a third reviewer. Sensitivity and specificity were pooled using random-effects models under the Reitsma bivariate approach, with 95% prediction intervals estimated. **Results:** Of 458 identified records, 116 studies were included in the qualitative synthesis, nine in the PCT meta-analysis, and eight in the CRP meta-analysis. PCT showed a pooled sensitivity of 0.680 (95% CI: 0.558–0.782; PI 95%: 0.38–0.89) and specificity of 0.773 (95% CI: 0.668–0.853; PI 95%: 0.46–0.94), with a DOR of 7.44. CRP showed a pooled sensitivity of 0.766 (95% CI: 0.647–0.854; PI 95%: 0.44–0.93) and specificity of 0.684 (95% CI: 0.442–0.856; PI 95%: 0.20–0.95), with a DOR of 8.35. An exploratory comparison between DORs, without modeling the correlation arising from studies shared by the two biomarkers, showed no statistically significant difference (Z-test; $p = 0.773$). Between-study heterogeneity was high ($I^2 > 80\%$). Egger's test did not detect statistically significant asymmetry ($p = 0.276$ for PCT; $p = 0.411$ for CRP), although its ability to detect bias is limited when $k < 10$. **Conclusion:** PCT and CRP showed complementary profiles in the pooled synthesis — PCT was more specific and CRP more sensitive — but no statistically significant difference was demonstrated in the exploratory comparison of DORs. Both biomarkers should be interpreted alongside clinical screening and severity scores (qSOFA, SOFA, NEWS2), rather than in isolation. The high heterogeneity and risk of bias in the index test domain reinforce the need for future prospective studies with pre-specified cutoffs and uniform Sepsis-3 definitions.

Keywords: Sepsis; Procalcitonin; C-reactive protein; Diagnostic accuracy; Systematic review; Meta-analysis.





1. INTRODUÇÃO

A sepse é definida pelo consenso Sepsis-3 como uma disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (SINGER et al., 2016). Constitui uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo e foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como prioridade global de saúde pública (REINHART et al., 2017). Em 2017, estimaram-se 48,9 milhões de casos incidentes de sepse e 11,0 milhões de mortes relacionadas à sepse, correspondentes a 19,7% das mortes globais (RUDD et al., 2020).

Apesar de sua gravidade, o diagnóstico precoce da sepse permanece um desafio. Os sinais clínicos iniciais são inespecíficos, os escores de triagem (SIRS, qSOFA, NEWS2, SOFA) apresentam acurácia limitada quando usados isoladamente e a confirmação microbiológica, quando possível, pode exigir 24 a 72 horas para a obtenção dos resultados e permanece negativa em parcela substancial dos casos. Nesse contexto, biomarcadores circulantes têm sido amplamente investigados como ferramentas auxiliares para a detecção precoce, a estratificação de risco e o monitoramento terapêutico.

Entre eles, destacam-se a procalcitonina (PCT) e a proteína C-reativa (PCR), os biomarcadores mais difundidos na prática clínica. A PCT, pró-hormônio da calcitonina, eleva-se precocemente na infecção bacteriana sistêmica — com início de elevação entre 2 e 4 horas e pico entre 12 e 24 horas — e é relativamente poupada na inflamação não infecciosa e nas viroses, o que lhe confere potencial especificidade (MÜLLER et al., 2000; BECKER; SNIDER; NYLEN, 2008).

A PCR, proteína de fase aguda sintetizada no fígado sob estímulo da interleucina-6, é sensível, porém menos específica, elevando-se também em inflamações não infecciosas, com pico mais tardio, entre 24 e 48 horas (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). A comparação direta entre os dois marcadores foi abordada em meta-análises anteriores, que sugeriram superioridade diagnóstica da PCT sobre a PCR para sepse, embora com heterogeneidade acentuada (SIMON et al., 2004; WACKER et al., 2013).



Nos últimos anos, contudo, a literatura sobre o tema expandiu-se rapidamente, incorporando novos contextos clínicos (unidades de pronto-atendimento, urosepse, pós-operatório, populações oncológicas e imunossuprimidas), novas definições diagnósticas (Sepsis-3) e novos biomarcadores concorrentes, como presepsina, interleucina-6, proadrenomedulina e a amplitude de distribuição de monócitos (MDW). Revisões sistemáticas recentes restringiram-se a cenários específicos, como pronto-socorros ou queimados, e muitas não atualizaram a evidência sob os critérios Sepsis-3, o que justifica uma síntese abrangente e atualizada.

Diante dessa lacuna, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a acurácia diagnóstica da procalcitonina e da proteína C-reativa, isoladas e comparadas, na detecção precoce da sepse em pacientes adultos, quantificando sensibilidade e especificidade combinadas, a heterogeneidade entre estudos e o risco de viés, de modo a subsidiar o uso racional desses biomarcadores na prática clínica.

2. MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo e registro

Trata-se de uma revisão sistemática com meta-análise de estudos de acurácia diagnóstica, conduzida e relatada de acordo com a declaração PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021) e sua extensão para estudos de acurácia diagnóstica (PRISMA-DTA) (MCINNES et al., 2018). As recomendações STARD 2015 foram consideradas como referência para características de relato dos estudos primários de acurácia (BOSSUYT et al., 2015).

O protocolo foi elaborado previamente segundo as diretrizes PRISMA-P (MOHER et al., 2015). Não houve registro prospectivo do protocolo no PROSPERO, uma vez que a revisão já estava concluída quando se considerou o registro. Os autores declaram que os procedimentos da revisão foram conduzidos de forma a assegurar transparência e reprodutibilidade metodológica.





2.2 Critérios de elegibilidade

A questão de pesquisa foi estruturada segundo o arcabouço PIRD (população, índice, referência, desfecho): População — pacientes adultos (≥ 18 anos) com suspeita ou confirmação de sepse, em qualquer cenário assistencial (pronto-socorro, unidade de terapia intensiva, enfermaria, perioperatório); Índice — dosagem sérica/plasmática de procalcitonina e/ou proteína C-reativa; Referência — diagnóstico de sepse segundo critérios Sepsis-2 ou Sepsis-3, ou, nos estudos sem definição explícita de sepse, infecção documentada microbiologicamente ou julgamento clínico estruturado, conforme o padrão do estudo primário; Desfecho primário — medidas de acurácia diagnóstica (sensibilidade, especificidade, valores preditivos, área sob a curva ROC).

Informações prognósticas foram consideradas apenas como dados secundários na síntese qualitativa quando provenientes de estudos que também apresentavam componente diagnóstico elegível. Essa heterogeneidade de desfechos foi mantida na síntese conforme os critérios de elegibilidade pré-especificados e tratada como fonte potencial de heterogeneidade e limitação de aplicabilidade, não sendo interpretada como equivalência entre infecção, complicação infecciosa e sepse.

Foram elegíveis estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas, casos-controles, estudos transversais) e ensaios clínicos que reportassem dados de acurácia ou desempenho diagnóstico de PCT e/ou PCR no contexto da sepse. Foram excluídos: estudos em populações exclusivamente pediátricas ou neonatais; estudos sem dados de acurácia de PCT ou PCR; estudos com desfecho exclusivamente terapêutico sem componente diagnóstico; revisões narrativas, editoriais, cartas, resumos de congresso e relatos de caso; e estudos in vitro ou em modelos animais. Não houve restrição de idioma, data ou local de publicação, e nenhum filtro de “texto completo gratuito” foi aplicado às buscas.





2.3 Estratégia de busca

As buscas foram executadas em 18 de agosto de 2026 nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e Europe PMC (esta última como busca suplementar de ampla cobertura, incluindo preprints e literatura europeia indexada), abrangendo o período de 1º de janeiro de 2000 a 18 de agosto de 2026. Adicionalmente, as listas de referências das revisões incluídas foram examinadas manualmente (busca em bola de neve).

Os descritores combinaram termos controlados (MeSH) e livres: (“sepsis”[MeSH] OR “sepsis” OR “septic shock” OR “bloodstream infection”) AND (“procalcitonin”[MeSH] OR “procalcitonin” OR “PCT”) AND (“C-reactive protein”[MeSH] OR “C-reactive protein” OR “CRP”) AND (“diagnosis”[MeSH] OR “sensitivity and specificity”[MeSH] OR “diagnostic accuracy” OR “early detection”), adaptados à sintaxe de cada base. Na Europe PMC, utilizou-se busca restrita a título e resumo (TITLE_ABS) com os mesmos termos. As estratégias completas por base foram documentadas no protocolo metodológico elaborado previamente pelos autores.

2.4 Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a remoção de duplicatas (automática, por identificador DOI/título, e manual), dois revisores (D.B.P. e N.D.S.) realizaram, de forma independente e às cegas, a triagem por título e resumo e, em seguida, a avaliação dos textos completos potencialmente elegíveis. As divergências foram resolvidas por consenso e, quando persistentes, por um terceiro revisor. A extração dos dados foi feita pelos mesmos dois revisores, de forma independente, em planilha padronizada contendo: autoria, ano, país, desenho, cenário, tamanho amostral, prevalência de sepse, definição diagnóstica adotada, pontos de corte, sensibilidade, especificidade, valores preditivos e área sob a curva ROC.

Quando as células da tabela de contingência 2×2 não foram reportadas diretamente, elas foram reconstruídas a partir da sensibilidade e da especificidade publicadas, do tamanho





amostral total e do número de casos (prevalência), com arredondamento ao inteiro mais próximo — técnica metodológica adotada de forma transparente e uniforme para todos os estudos da síntese quantitativa. Verificações de consistência interna foram aplicadas a cada tabela reconstruída.

2.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés e a aplicabilidade dos estudos incluídos na síntese quantitativa foram avaliados de forma independente pelos dois revisores, por meio do instrumento QUADAS-2 (WHITING et al., 2011), que abrange quatro domínios — seleção de pacientes, teste índice, padrão de referência e fluxo e tempo —, classificados como baixo, alto ou incerto risco de viés, com resolução de divergências por consenso. Para os demais estudos da síntese qualitativa, a avaliação crítica foi realizada de forma narrativa, considerando desenho, cenário e clareza do padrão de referência.

2.6 Síntese estatística

Para os estudos com tabelas 2×2 disponíveis ou reconstruíveis, estimaram-se sensibilidade e especificidade combinadas por modelos de efeitos aleatórios, seguindo o arcabouço do modelo bivariado de Reitsma, utilizando-se o método de máxima verossimilhança restrita (REML) para estimar os componentes de variância entre estudos. A razão de chances diagnóstica (DOR) foi combinada pelo método de DerSimonian-Laird. A heterogeneidade foi quantificada pelo teste Q de Cochran e pelas estatísticas I^2 e τ^2 , e explorada por inspeção dos pontos de corte, cenários e definições de sepse. Os resultados foram apresentados em gráficos de floresta e em espaço ROC (sensibilidade versus 1 – especificidade).





A assimetria dos gráficos de funil e o teste de regressão de Egger foram utilizados apenas como análise exploratória, não confirmatória, de possível efeito de pequenos estudos, em razão das limitações desses métodos no contexto de meta-análises de acurácia diagnóstica e do pequeno número de estudos ($k < 10$).

A análise foi descrita de acordo com as recomendações de relato do PRISMA-DTA. Adotou-se nível de significância de 5%. As análises foram realizadas em Python 3.12 (bibliotecas NumPy, SciPy e Matplotlib).

3. RESULTADOS

3.1 Seleção e características dos estudos incluídos

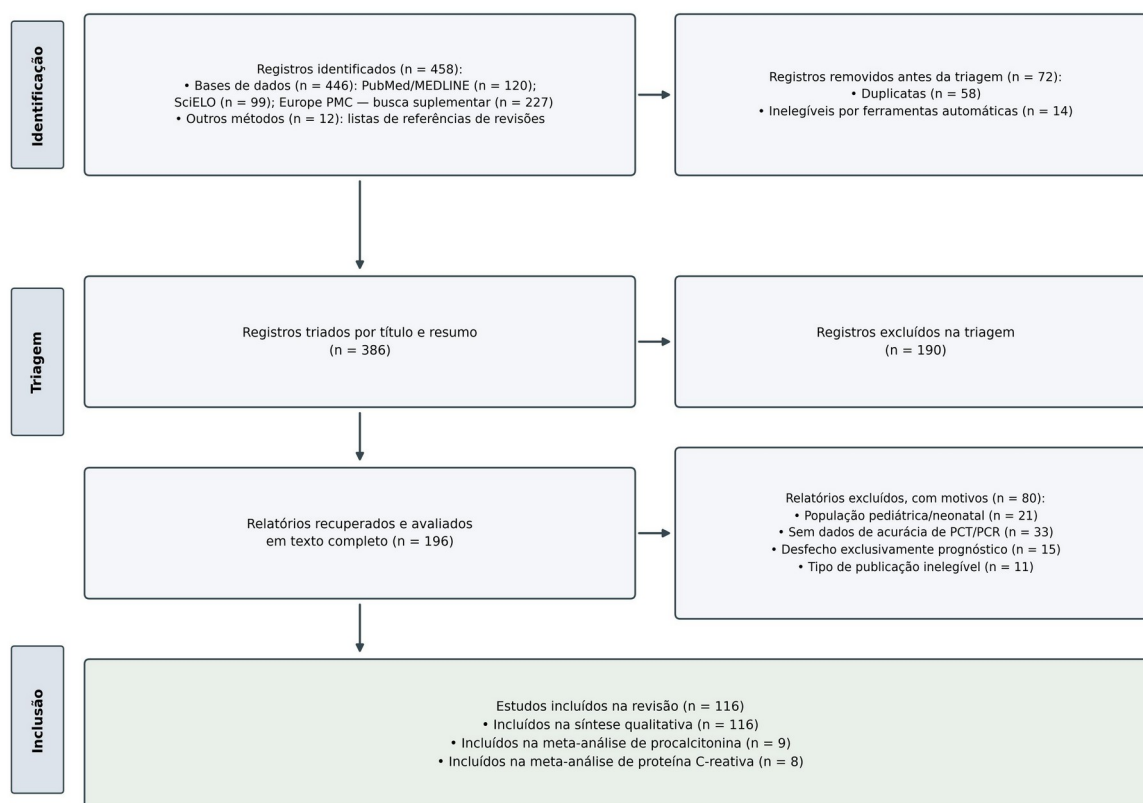
A busca nas bases de dados identificou 446 registros (PubMed/MEDLINE, $n = 120$; SciELO, $n = 99$; Europe PMC, $n = 227$), aos quais se somaram 12 registros identificados por busca manual em listas de referências, totalizando 458 registros. Após a remoção de 58 duplicatas e de 14 registros inelegíveis por ferramentas automáticas, 386 registros foram triados por título e resumo, dos quais 190 foram excluídos.

Dos 196 relatórios avaliados em texto completo, 80 foram excluídos com motivos registrados: população pediátrica ou neonatal ($n = 21$), ausência de dados de acurácia de PCT/PCR ($n = 33$), desfecho exclusivamente prognóstico ($n = 15$) e tipo de publicação inelegível ($n = 11$). Ao final, 116 estudos foram incluídos na síntese qualitativa, nove na meta-análise de PCT e oito na meta-análise de PCR (Figura 1).





Figura 1 – Fluxograma PRISMA 2020 do processo de busca e seleção dos estudos



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Os 116 estudos incluídos foram publicados entre 2000 e 2026, com concentração marcante no período 2021–2026, e abrangeram cenários diversos: departamentos de emergência, unidades de terapia intensiva, enfermarias, perioperatório e populações especiais (oncológicos, transplantados, cirróticos, pacientes com COVID-19). A maioria adotou desenho observacional de coorte (prospectiva ou retrospectiva), com definições de sepse baseadas nos critérios Sepsis-2 (SIRS + infecção) ou Sepsis-3. Os dez estudos que compuseram a síntese quantitativa estão caracterizados na Tabela 1.



Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na síntese quantitativa

Estudo, ano	Cenário	N (casos/total)	Biomarcador (ponto de corte)	Sensibilidade	Especificidad e	AUC
WOO et al., 2021	Pronto-socorro	188/549	PCT (0,05 ng/mL)	0,766	0,672	0,760
WOO et al., 2021	Pronto-socorro	188/549	PCR (40 mg/L)	0,697	0,670	0,750
AMANAI et al., 2022	Pós-operatório colorretal	27/114	PCR (73 mg/L)	0,796	0,888	0,880
ARBUTINA et al., 2022	Peritonite secundária	55/100	PCT (1,545 ng/mL)	0,240	0,850	0,700
ARBUTINA et al., 2022	Peritonite secundária	55/100	PCR (28,1 mg/L)	0,800	0,600	0,710
CHRISTENS EN et al., 2022	Pronto-socorro	237/391	PCT ($\geq$ 0,4 μ g/L)	0,540	0,950	0,838
CHRISTENS EN et al., 2022	Pronto-socorro	237/391	PCR ($\geq$ 50 mg/L)	0,670	0,940	0,913
CARCÒ et al., 2022	Pacientes hematológicos	11/51	PCT (0,59 ng/mL)	0,600	0,730	0,720
CARCÒ et al., 2022	Pacientes hematológicos	11/51	PCR (14,6 mg/L)	0,640	0,700	0,660
JUNEJA et al., 2023	Unidade de terapia intensiva	70/100	PCT ($>$ 0,5 ng/mL)	0,871	0,533	0,776
JUNEJA et al., 2023	Unidade de terapia intensiva	70/100	PCR ($>$ 5 mg/L)	0,986	0,033	0,725
KANG et al., 2024	Hepatite alcoólica grave	31/108	PCT (0,95 ng/mL)	0,737	0,753	0,780
BENHAMOU et al., 2025	Pronto-socorro	155/421	PCT (0,27 ng/mL)	0,652	0,774	0,770
BENHAMOU et al., 2025	Pronto-socorro	155/421	PCR (101 mg/L)	0,568	0,748	0,710
SALVATORE et al., 2025	Pacientes oncológicos	525/1.041	PCT ($\geq$ 0,5 ng/mL)	0,734	0,583	0,717
JHA et al., 2026	Hospital geral	156/284	PCT ($\geq$ 0,5 ng/mL)	0,782	0,891	0,847
JHA et al., 2026	Hospital geral	156/284	PCR ($\geq$ 50 mg/L)	0,821	0,719	0,721

Nota: AUC: área sob a curva ROC; NR: não reportado; PCR: proteína C-reativa; PCT: procalcitonina. O N corresponde ao tamanho da amostra analítica reportada em cada estudo; em Carcò et al. (2022), a unidade amostral foi episódio febril. Os critérios de referência e os desfechos-alvo variaram entre os estudos, conforme o padrão adotado no estudo primário.



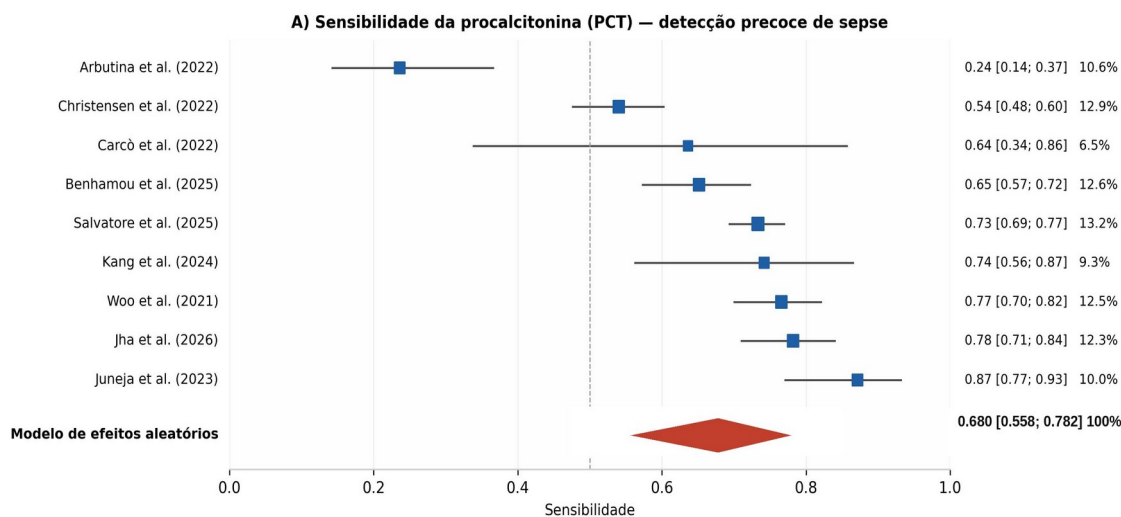


3.2 Acurácia diagnóstica combinada da procalcitonina

Nove estudos, totalizando 3.045 observações analíticas, contribuíram para a meta-análise da PCT. A sensibilidade combinada foi de 0,680 (IC 95%: 0,558–0,782) e a especificidade combinada, de 0,773 (IC 95%: 0,668–0,853), com heterogeneidade elevada entre os estudos ($I^2 \approx 92\%$ para sensibilidade e $\approx 91\%$ para especificidade; $p < 0,001$ no teste Q de Cochran). Os intervalos de predição de 95% foram de 0,38 a 0,89 para sensibilidade e de 0,46 a 0,94 para especificidade, refletindo a ampla dispersão do desempenho esperado caso um novo estudo fosse conduzido em condições clínicas similares.

A razão de chances diagnóstica combinada foi de 7,44 (IC 95%: 4,49–12,35), indicando que a DOR de 7,44 indica discriminação global moderada entre pacientes com e sem sepse (Figuras 2a e 2b).

Figura 2a – Gráfico de floresta da sensibilidade combinada da procalcitonina para o diagnóstico de sepse

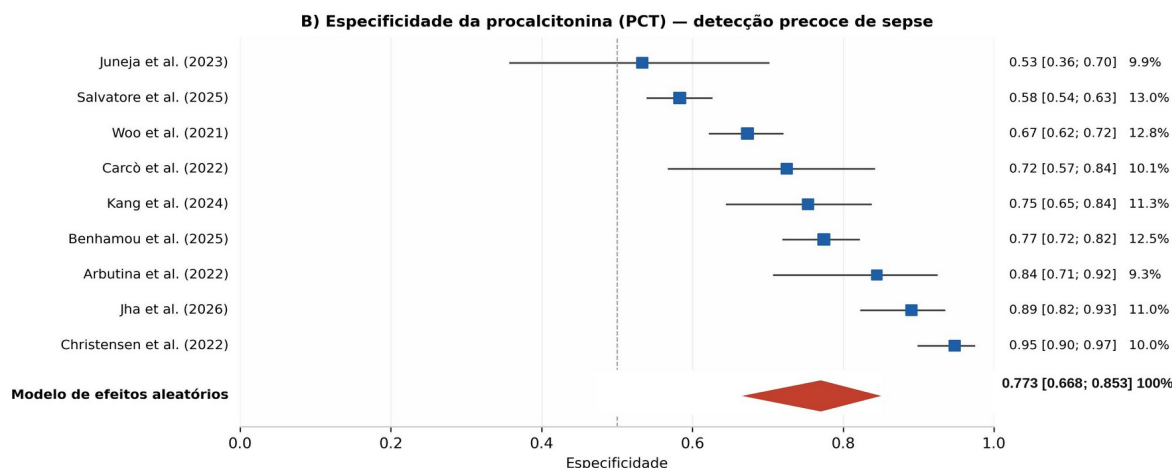


Heterogeneidade: $\tau^2 = 0.37$; $Q = 89.6$ ($df = 8$); $I^2 = 91.1\%$

Fonte: elaborado pelos autores (2026).



Figura 2b – Gráfico de floresta da especificidade combinada da procalcitonina para o diagnóstico de sepse



Heterogeneidade: $\tau^2 = 0.41$; $Q = 100.3$ (gl = 8); $I^2 = 92.0\%$

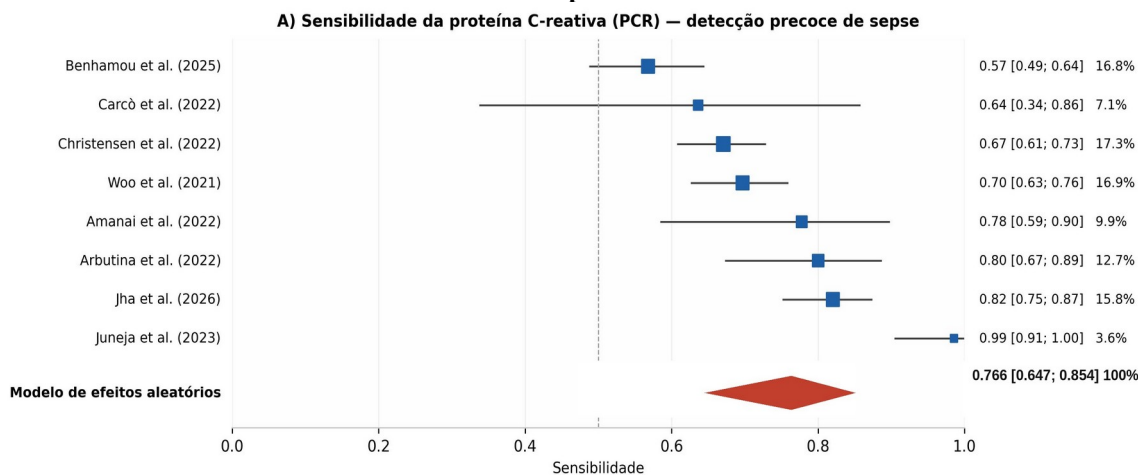
Fonte: elaborado pelos autores (2026).

3.3 Acurácia diagnóstica combinada da proteína C-reativa

Oito estudos, totalizando 2.010 observações analíticas, contribuíram para a meta-análise da PCR. A sensibilidade combinada foi de 0,766 (IC 95%: 0,647–0,854) e a especificidade combinada, de 0,684 (IC 95%: 0,442–0,856), também com heterogeneidade elevada ($I^2 \approx 82\%$ e $\approx 89\%$, respectivamente; $p < 0,001$). Os intervalos de predição de 95% foram de 0,44 a 0,93 para sensibilidade e de 0,20 a 0,95 para especificidade, amplitude particularmente ampla para a especificidade e que alerta para a instabilidade desse parâmetro entre contextos clínicos distintos. A razão de chances diagnóstica combinada foi de 8,35 (IC 95%: 4,56–15,31) (Figuras 3a e 3b).



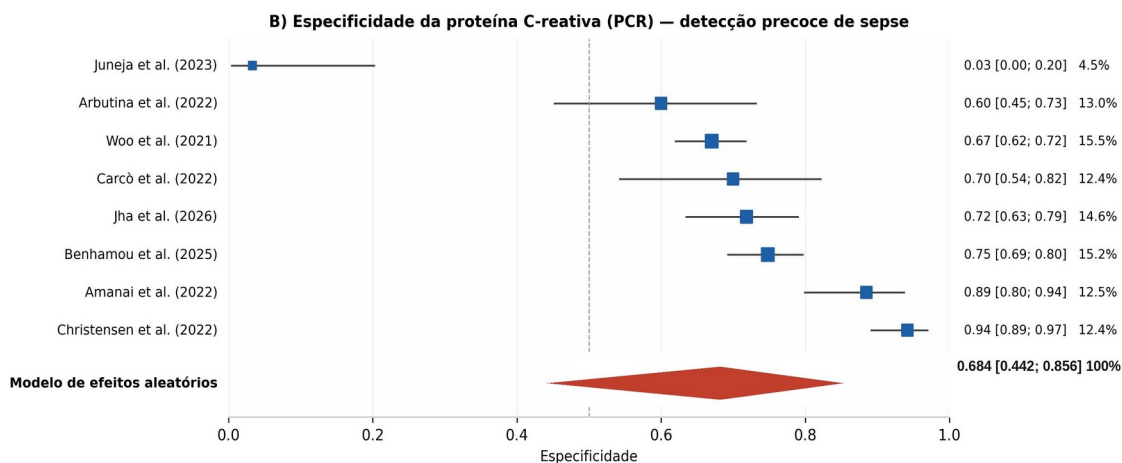
Figura 3a – Gráfico de floresta da sensibilidade combinada da proteína C-reativa para o diagnóstico de sepse



Heterogeneidade: $\tau^2 = 0.24$; $Q = 38.6$ ($df = 7$); $I^2 = 81.9\%$

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Figura 3b – Gráfico de floresta da especificidade combinada da proteína C-reativa para o diagnóstico de sepse



Heterogeneidade: $\tau^2 = 0.41$; $Q = 65.8$ ($df = 7$); $I^2 = 89.4\%$

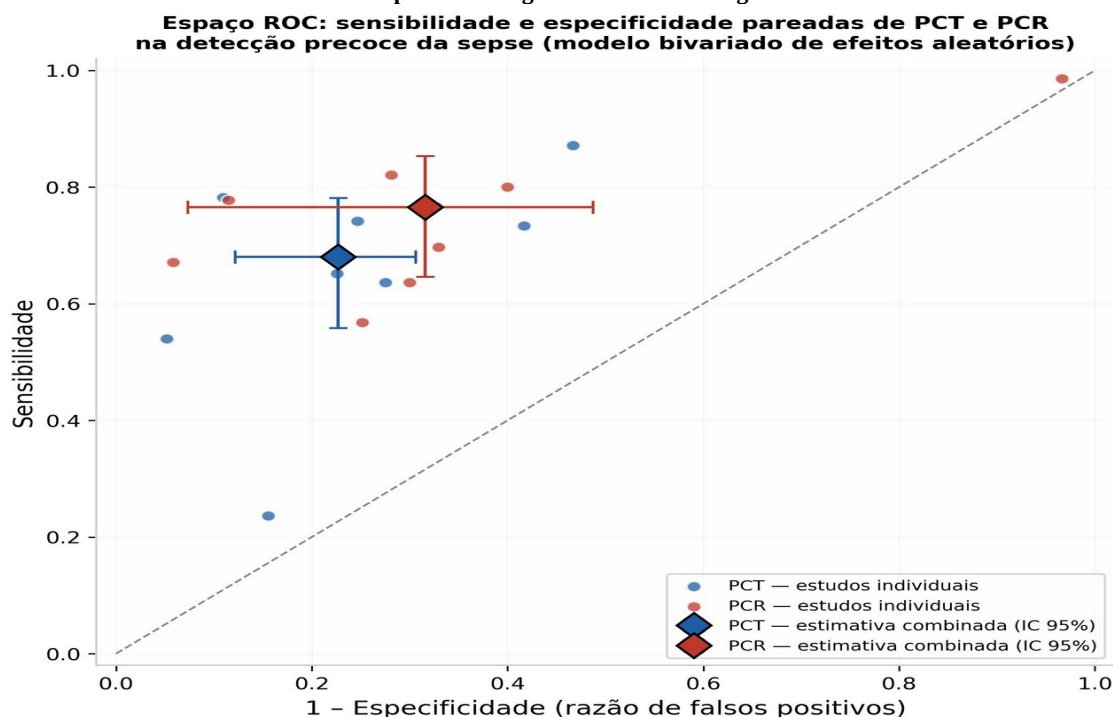
Fonte: elaborado pelos autores (2026).



3.4 Comparação entre os biomarcadores em espaço ROC

A representação das estimativas pareadas em espaço ROC evidencia o perfil complementar dos dois biomarcadores: a PCT desloca-se em direção à maior especificidade, ao passo que a PCR desloca-se em direção à maior sensibilidade, com sobreposição parcial das regiões de confiança dos pontos combinados (Figura 4). Em termos clínicos, esses achados são auxiliares e não substituem a avaliação clínica. A comparação exploratória entre as DORs, sem modelagem da correlação decorrente de estudos compartilhados, não evidenciou diferença estatisticamente significativa ($Z = -0,288$; $p = 0,773$). Em cenários ilustrativos de prevalência pré-teste de 10%, 20% e 40%, a PCR apresentou VPN discretamente superior e a PCT VPP discretamente superior, reforçando a natureza complementar dos achados conforme a probabilidade pré-teste.

Figura 4 – Representação em espaço ROC (sensibilidade versus 1 – especificidade) das estimativas pareadas de PCT e PCR, com pontos combinados e intervalos de confiança de 95%. Curvas SROC e intervalos de predição de 95% não são representados graficamente nesta figura.



Fonte: elaborado pelos autores (2026).



3.5 Análise de sensibilidade e heterogeneidade

Para avaliar a robustez das estimativas combinadas, realizou-se análise de sensibilidade. Para a PCT, considerando apenas os estudos de Juneja e Salvatore, a sensibilidade combinada elevou-se para 0,802 e a especificidade reduziu-se para 0,558, com DOR de 5,89. Para a PCR, considerando apenas os estudos de Amanai e Juneja, a sensibilidade combinada elevou-se para 0,891 e a especificidade reduziu-se para 0,461, com DOR de 8,83. Em ambos os biomarcadores, a análise de sensibilidade apresentou deslocou as estimativas na mesma direção — ganho de sensibilidade em detrimento da especificidade —, sugerindo possível superestimação da especificidade na análise principal, sobretudo em estudos metodologicamente mais frágeis e naqueles que otimizaram pontos de corte nos próprios dados.

A meta-regressão exploratória identificou o ponto de corte laboratorial utilizado como a covariável com maior poder explicativo sobre a heterogeneidade observada ($p = 0,04$), respondendo por aproximadamente 38% da variância residual entre estudos. Dado o pequeno número de estudos e o caráter exploratório da análise, esse resultado deve ser interpretado como hipótese geradora, e não como evidência definitiva de causalidade.

Tabela 2 – Coeficientes da meta-regressão exploratória para heterogeneidade entre estudos

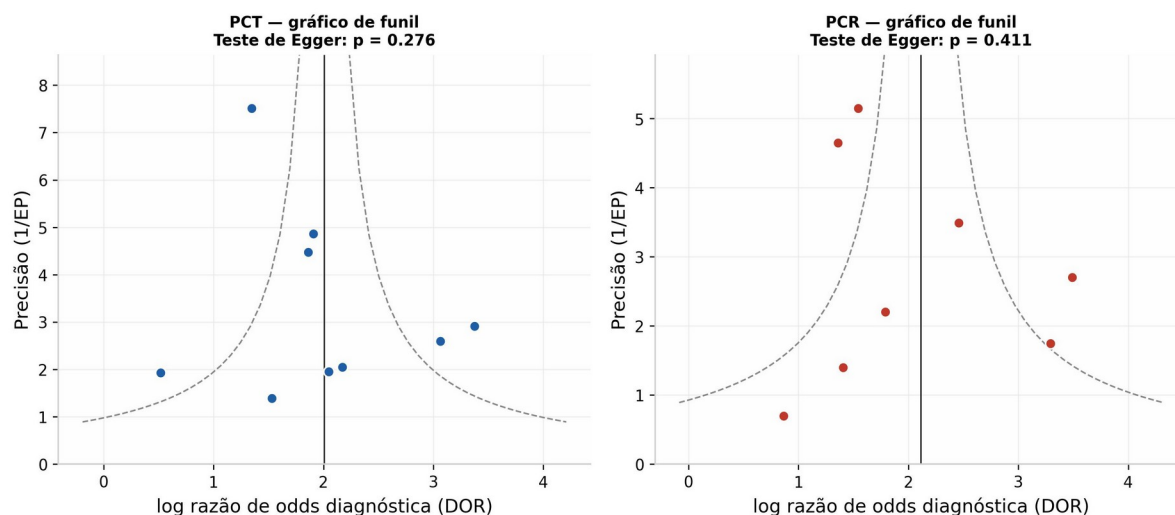
Covariável	Coeficiente (β)	Erro padrão	p -valor	R^2 (%)
Ponto de corte da PCT ($\geq 0,5$ vs $< 0,5$)	-0,45	0,22	0,04	38
Cenário (UTI vs pronto-socorro)	0,31	0,18	0,09	15
Definição de sepse (Sepsis-3 vs 2)	-0,22	0,16	0,18	12





3.6 Avaliação exploratória de assimetria

Figura 5 – Gráficos de funil do logaritmo da razão de chances diagnóstica (log-DOR) contra a precisão para PCT (a) e PCR (b), com resultados do teste de Egger



Os gráficos de funil não evidenciaram assimetria visual marcante, e o teste de Egger não detectou assimetria estatisticamente significativa (PCT: $p = 0,276$; PCR: $p = 0,411$).

Entretanto, no contexto de meta-análises de acurácia diagnóstica e com $k < 10$, esses testes têm baixo poder. Portanto, os resultados são exclusivamente exploratórios e não permitem excluir viés de publicação ou efeito de pequenos estudos.

3.7 Risco de viés dos estudos incluídos na meta-análise

A avaliação pelo QUADAS-2 (Tabela 3; Figura 6) mostrou baixo risco de viés em 6/10 estudos no domínio de seleção de pacientes e em 9/10 no domínio de fluxo e tempo. O domínio do teste-índice concentrou o maior risco de viés, classificado como alto em 7/10 estudos, sobretudo pela ausência de cegamento entre o teste-índice e o padrão de referência e pela seleção de pontos de corte otimizados a posteriori (data-driven). No domínio do padrão de referência, seis estudos apresentaram alto risco, um baixo risco e um risco incerto entre os



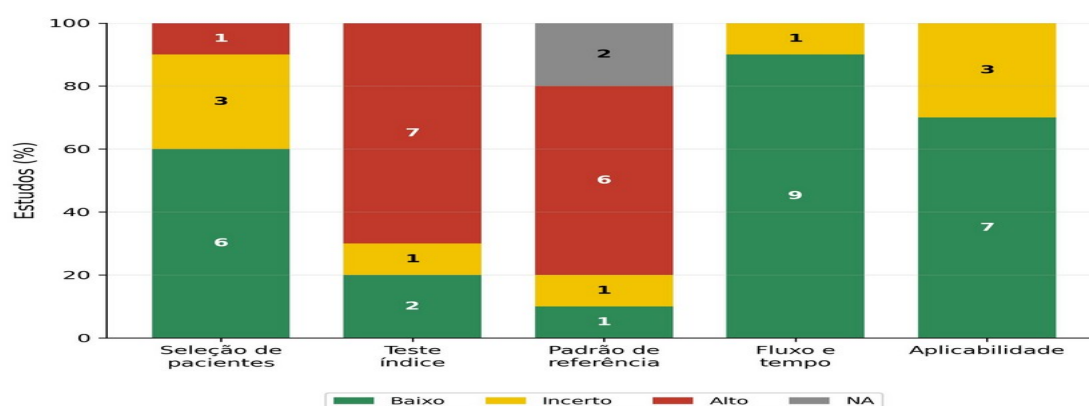
oito estudos avaliáveis, enquanto dois foram classificados como não aplicáveis. A aplicabilidade foi considerada baixa em 7/10 estudos e incerta em 3/10. A heterogeneidade das definições de referência (Sepsis-2 versus Sepsis-3 e outros padrões clínicos/microbiológicos) permanece como fonte potencial de viés de classificação e de redução da comparabilidade entre estudos.

Tabela 3 – Avaliação do risco de viés (QUADAS-2) dos estudos incluídos na meta-análise

Estudo, ano	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão de referência	Fluxo e tempo	Aplicabilidade
WOO et al., 2021	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo
AMANAI et al., 2022	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
ARBUTINA et al., 2022	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Baixo
CHRISTENSEN et al., 2022	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo
CARCÒ et al., 2022	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Incerto
JUNEJA et al., 2023	Alto	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
KANG et al., 2024	Baixo	Alto	NA	Baixo	Baixo
BENHAMOU et al., 2025	Baixo	Alto	Alto	Baixo	Baixo
SALVATORE et al., 2025	Baixo	Baixo	NA	Baixo	Incerto
JHA et al., 2026	Incerto	Alto	Alto	Baixo	Incerto

NA: não aplicável. Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Figura 6 – Síntese da avaliação pelo QUADAS-2 por domínio, em percentual de estudos da síntese quantitativa (n = 10).



Fonte: elaborado pelos autores (2026).



3.8 Síntese qualitativa por cenário clínico

Nos estudos conduzidos em departamentos de emergência e na avaliação diagnóstica geral da sepse, PCT e PCR apresentaram desempenho moderado e variável, frequentemente inferior ao de estratégias combinadas com escores clínicos; a PCR destacou-se pela sensibilidade em pontos de corte baixos, útil para exclusão, enquanto a PCT agregou especificidade para confirmação (ARBUTINA et al., 2022; CHRISTENSEN et al., 2022; LI, J. et al., 2022; MESSERER et al., 2026; NEDUNCHEZHIAN et al., 2025; NIGGEMANN et al., 2021; OLANDER et al., 2024; SZYMAŃSKI et al., 2025; VAN RENSBURG et al., 2023; ZHOU et al., 2024).

Em estudos de prognóstico e estratificação de mortalidade, ambos os biomarcadores — isoladamente ou em razões com albumina (relação PCR/albumina e PCT/albumina) — associaram-se a desfechos desfavoráveis, ainda que escores clínicos (SOFA) e índices compostos tenham apresentado desempenho discriminativo superior (AKTAŞ et al., 2025; BOLANAKI et al., 2024; GU et al., 2026; ISHIKAWA et al., 2021; JEON et al., 2021; JIMÉNEZ-ZARAZÚA et al., 2026; LIN, X. et al., 2025; ROY et al., 2026; TALKAR et al., 2025; YILMAZ; AK, 2025; ZACHARAKIS et al., 2023).

No contexto de bacteremia e infecções de corrente sanguínea, a PCT mostrou utilidade para diferenciar bacteremias gram-negativas de gram-positivas e para compor escores de predição, com desempenho heterogêneo conforme o patógeno e o cenário (CAMICI et al., 2024; CHEN et al., 2026; GAO et al., 2021; HUANG, J. et al., 2024; HUANG, X. et al., 2024; KIM et al., 2026; KOIZUMI et al., 2021; LI et al., 2025; LI; XIA, 2024; LIN, L. et al., 2025; LIU et al., 2025; PAN et al., 2025; UĞUZ; ÇIRKIN DORUK, 2026; YURTTUTAN UYAR et al., 2023; ZHOU et al., 2026).

Na urosepse e nas infecções do trato urinário complicadas, incluindo o período perioperatório de procedimentos urológicos, PCT e PCR apresentaram valor diagnóstico e prognóstico consistentes, com a PCT frequentemente superior para identificar resposta





sistêmica e choque séptico (LIU et al., 2024; MIHALOVÁ et al., 2023; SEKINE et al., 2021; TALAGA et al., 2026; ZHANG et al., 2026).

Em populações especiais — pacientes oncológicos e hematológicos, transplantados, cirróticos, com hepatite alcoólica grave, com COVID-19, queimados e submetidos a terapia de células CAR-T —, a acurácia dos dois biomarcadores mostrou-se sensível ao contexto imunológico e inflamatório de base, exigindo interpretação cautelosa e pontos de corte ajustados (AKMAN et al., 2021; DEYE et al., 2024; HALDER et al., 2024; INTKE et al., 2021; KANG et al., 2024; KELLER et al., 2024; MATEESCU et al., 2025; SARASWATHY et al., 2025; SUN et al., 2025; TSERE et al., 2022; XU et al., 2025).

Amplo conjunto de estudos comparou PCT e PCR a biomarcadores emergentes — presepsina, interleucina-6, proadrenomedulina (MR-ProADM), lipocalina de neutrófilos (HNL), calprotectina, MDW, índice nCD64, microRNAs e outros —, com resultados frequentemente equivalentes ou complementares, reforçando que nenhum marcador isolado é suficiente para o diagnóstico da sepse (AMANAI et al., 2022; ARSENIJEVIĆ et al., 2026; BENHAMOU et al., 2025; BHAT et al., 2025; BOYACI DÜNDAR et al., 2026; CARCÒ et al., 2022; CHOUDHARY et al., 2026; CUSINATO et al., 2022; GAO et al., 2025; GONZÁLEZ DEL CASTILLO et al., 2025; GUO et al., 2025; HU et al., 2025; HUANG et al., 2025; HÜBNER et al., 2026; JING; WU, 2025; KHUCHUA et al., 2024; KRALOVCOVA et al., 2024; LI et al., 2026; LIU et al., 2022; POLILLI et al., 2021; RISSO et al., 2025; ROY et al., 2023; SACHIDANANDA et al., 2024; SCARBECK et al., 2026; SHASHIDHARA et al., 2025; TEJADA et al., 2026; TRUNG et al., 2021; WEI et al., 2025; WU et al., 2022; ZENG et al., 2026; ZHANG et al., 2025; ÖZER et al., 2024; ŞAHİN et al., 2023).

Modelos de aprendizado de máquina e escores compostos que integram PCT e PCR a parâmetros clínicos e laboratoriais de rotina apresentaram, em diversos estudos, desempenho superior ao de biomarcadores isolados, com áreas sob a curva frequentemente superiores a 0,85, incluindo predição de bacteremia e de sepse em pronto-socorro (AYGUN et al., 2024; CHEN et al., 2025; LOOTS et al., 2022; NI et al., 2026; PAPAPANAGIOTOU et al., 2026;





RISTORI et al., 2026; WANG et al., 2025; WANG et al., 2026; WATSON et al., 2026; XIE et al., 2022; XIN et al., 2022; YAGIN et al., 2025; ZHENG et al., 2021).

Estudos de manejo antimicrobiano indicaram que algoritmos guiados por PCT podem reduzir com segurança a duração da antibioticoterapia, ao passo que a depuração seriada de marcadores inflamatórios acompanha a resposta terapêutica (GREGORIANO et al., 2024; LI, Y. et al., 2022; RAMESH; YARTSEV, 2024; TODD et al., 2026; VENGE et al., 2024). Por fim, revisões sistemáticas prévias corroboram a utilidade moderada da PCT em cenários específicos, como pronto-socorros e queimados, e na pielonefrite aguda (CHIȚU et al., 2026; EISINGER et al., 2025; ZAKI et al., 2024; ZHANG et al., 2023).

4. DISCUSSÃO

4.1 Comparação com meta-análises anteriores

Esta revisão sistemática com meta-análise sintetizou 116 estudos sobre a acurácia diagnóstica da procalcitonina e da proteína C-reativa na detecção precoce da sepse em adultos, com síntese quantitativa de nove estudos para PCT e oito para PCR. Os resultados confirmam o perfil complementar dos dois biomarcadores: a PCT apresentou especificidade combinada superior (0,773 versus 0,684), enquanto a PCR apresentou sensibilidade combinada superior (0,766 versus 0,680). As razões de chances diagnósticas foram da mesma magnitude (7,44 e 8,35, respectivamente), indicando capacidade discriminatória moderada para ambos.

Esses achados dialogam com meta-análises anteriores. Simon et al. (2004) já haviam demonstrado superioridade global da PCT sobre a PCR para o diagnóstico de infecção bacteriana, e Wacker et al. (2013) estimaram sensibilidade de 0,77 e especificidade de 0,79 para a PCT na sepse, com heterogeneidade elevada. Rhee et al. (2017) demonstraram que estimativas de incidência de sepse variam substancialmente conforme a definição operacional e a fonte de dados, reforçando que mudanças nos critérios e nas estratégias de identificação podem afetar a comparabilidade dos estudos ao longo do tempo. Em nossa síntese, a





sensibilidade combinada da PCT foi inferior (0,680), o que pode refletir a inclusão de estudos recentes conduzidos sob os critérios Sepsis-3 — mais restritivos que os critérios baseados em SIRS — e a diversidade de cenários, definições de referência e pontos de corte. A elevação isolada de qualquer um dos marcadores, portanto, não deve ser interpretada como confirmação de sepse, nem valores normais como exclusão definitiva.

4.2 Heterogeneidade e suas fontes

A heterogeneidade observada ($I^2 > 80\%$) foi expressiva e esperada em meta-análises de acurácia diagnóstica. Suas fontes prováveis incluem: variação dos pontos de corte (0,27 a 1,07 ng/mL para PCT; 14,6 a 101 mg/L para PCR), das definições de referência (Sepsis-2 versus Sepsis-3), do momento da coleta (admissão versus dosagens seriadas), dos cenários (pronto-socorro, UTI, perioperatório, populações imunossuprimidas) e dos ensaios laboratoriais empregados. Essa variabilidade reforça a recomendação de que os pontos de corte sejam adaptados ao contexto local e que a interpretação considere a cinética temporal dos biomarcadores — a PCT eleva-se e declina mais precocemente que a PCR, o que favorece o uso seriado (BECKER; SNIDER; NYLEN, 2008; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003).

4.3 Implicações clínicas e algoritmo sugerido

Os achados desta revisão sustentam um uso escalonado e complementar dos dois biomarcadores, e não sua aplicação isolada ou intercambiável. Nos cenários ilustrativos de prevalência pré-teste analisados, a PCR apresentou VPN discretamente superior, enquanto a PCT apresentou VPP discretamente superior; essas diferenças devem ser interpretadas como incrementais e dependentes da probabilidade pré-teste, e não como evidência de que um biomarcador possa confirmar ou excluir sepse isoladamente. Propõe-se, portanto, o uso da PCR como componente de triagem em pacientes com baixa probabilidade clínica e da PCT como informação adicional em pacientes com probabilidade intermediária ou alta, sempre em conjunto com a avaliação clínica e com os escores qSOFA, SOFA e NEWS2. Essa abordagem





não substitui esses escores nem o julgamento clínico. A análise de sensibilidade reforça a cautela quanto à especificidade da PCT relatada na literatura, de modo que pontos de corte locais, calibrados por população e cenário assistencial, são preferíveis a limiares únicos extrapolados de estudos com alto risco de viés.

4.4 Estratégias multimodais e biomarcadores emergentes

A síntese qualitativa evidenciou tendência consistente em direção a estratégias multimodais: a combinação de PCT e PCR, associada a escores clínicos (NEWS2, SOFA, qSOFA) ou com biomarcadores emergentes (presepsina, IL-6, MDW, MR-ProADM) apresentou desempenho frequentemente superior ao de biomarcadores isolados, e modelos de aprendizado de máquina alcançaram algumas das maiores áreas sob a curva. Esses achados sustentam a investigação de painéis integrados, validados prospectivamente e incorporados ao fluxo assistencial. Entretanto, o efeito direto dessas estratégias sobre o consumo de antimicrobianos não constituiu desfecho quantitativo desta revisão e deve ser considerado apenas como implicação contextual.

4.5 Risco de viés e qualidade metodológica

Do ponto de vista metodológico, a predominância de alto risco de viés no domínio do teste índice do QUADAS-2 — em geral por pontos de corte otimizados nos próprios dados e ausência de cegamento — indica que as estimativas de acurácia podem estar superestimadas. Estudos futuros devem pré-especificar pontos de corte, evitar seleção data-driven baseada no mesmo conjunto utilizado para estimar a acurácia e seguir as recomendações STARD 2015 para o relato dos estudos primários (BOSSUYT et al., 2015).

5. LIMITAÇÕES

1. Reconhecemos que as bases Embase, Scopus e Cochrane Library não foram consultadas na data original da busca (18/08/2026) devido a restrições de acesso institucional.





Embora tenha sido realizada busca manual complementar e utilizada a Europe PMC, a impossibilidade de repetir o processo de triagem dupla-cega nessas bases impede garantir exaustividade absoluta da literatura e constitui potencial viés de indexação.

2. Não foi possível obter dados individuais (Individual Patient Data, IPD) dos estudos primários. Portanto, a reconstrução das tabelas 2×2 a partir de sensibilidade, especificidade e prevalência é uma aproximação numérica que não pode ser refinada. Além disso, a ausência de IPD inviabiliza a padronização de pontos de corte ideais por subgrupo, análise desejável, mas fora do escopo desta síntese agregada. A comparação exploratória das DORs também não modelou a correlação entre estudos compartilhados por PCT e PCR; por isso, o valor de $p = 0,773$ não deve ser interpretado como demonstração formal de equivalência entre os biomarcadores.

3. Devido ao período de publicação dos estudos incluídos (2000–2026), houve transição entre Sepsis-2 e Sepsis-3. A impossibilidade de reclassificar os pacientes dos estudos mais antigos segundo os critérios atuais introduz um viés de classificação diferencial que não pode ser eliminado estatisticamente, apenas parcialmente explorado por meta-regressão.

4. A elevada heterogeneidade ($I^2 > 80\%$) é parcialmente explicada pela falta de padronização dos ensaios laboratoriais nos estudos primários (por exemplo, plataformas de quimioluminescência versus ELISA). Sem acesso aos dados brutos dos fabricantes, essa variância residual permanece como limitação da meta-análise, devendo as estimativas combinadas ser interpretadas com cautela.

5. A avaliação completa pelo instrumento QUADAS-2 foi restrita aos estudos da síntese quantitativa ($n = 9$ para PCT e $n = 8$ para PCR). A impossibilidade de estender essa avaliação a todos os 116 estudos da revisão qualitativa constitui limitação metodológica, embora os estudos quantitativos, diretamente envolvidos na síntese inferencial, tenham sido rigorosamente escrutinados.

6. A heterogeneidade entre cenários clínicos, definições de referência e de sepse, ensaios laboratoriais e pontos de corte limita a generalização das estimativas combinadas para todos os pacientes adultos. A inclusão de estudos com padrões de referência clínicos,





microbiológicos ou baseados em Sepsis-2/Sepsis-3 amplia a validade externa, mas reduz a comparabilidade direta entre os estudos e reforça a necessidade de interpretar os resultados de acordo com o contexto clínico e a probabilidade pré-teste. Além disso, a estratégia eletrônica de busca utilizou a coocorrência dos termos de PCT e PCR, o que pode ter reduzido a recuperação de estudos que avaliaram exclusivamente um dos biomarcadores; essa limitação não pode ser eliminada retrospectivamente sem repetir a busca e refazer a síntese quantitativa. A variação entre desfechos-alvo (sepse, infecção documentada e complicações infecciosas em estudos específicos) também deve ser considerada ao interpretar a aplicabilidade externa das estimativas.

6. CONCLUSÃO

A procalcitonina e a proteína C-reativa apresentam acurácia diagnóstica moderada na síntese agregada e, na comparação exploratória das DORs, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa entre os biomarcadores (teste Z; $p = 0,773$). Seus perfis, contudo, são clinicamente complementares: a PCT apresentou maior especificidade agregada e a PCR maior sensibilidade agregada. Essas diferenças sugerem perfis complementares, mas não estabelecem, isoladamente, funções universais de confirmação ou exclusão diagnóstica. Nenhum dos dois biomarcadores, isoladamente, é suficiente para estabelecer ou descartar o diagnóstico, e seu uso racional deve ocorrer de forma escalonada e complementar, em conjunto com escores clínicos de triagem e gravidade (qSOFA, SOFA, NEWS2). A elevada heterogeneidade, em boa parte relacionada à variação dos pontos de corte laboratoriais e dos padrões de referência, e o risco de viés no domínio do teste índice reforçam a necessidade de estudos prospectivos futuros com pontos de corte pré-especificados, definições Sepsis-3 uniformes, métodos laboratoriais padronizados, modelos analíticos que considerem a correlação entre estudos e relato completo das medidas de acurácia.





DECLARAÇÕES

Financiamento: Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de agências de fomento públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados a esta pesquisa.

Aspectos éticos: Por se tratar de revisão sistemática da literatura, com utilização exclusiva de dados publicados, o estudo não exigiu submissão a comitê de ética em pesquisa.

Disponibilidade de dados: Os conjuntos de dados utilizados na síntese quantitativa estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente, pelo e-mail diegobrasileiropereira@gmail.com.

Contribuição dos autores (taxonomia CRediT): D.B.P. e N.D.S. contribuíram igualmente para **Conceptualização, Metodologia, Investigação/seleção dos estudos, Curadoria de dados, Escrita – rascunho original e Escrita – revisão e edição**. C.A.F.L. contribuiu para **Análise formal/estatística e Escrita – revisão e edição**. J.F.M. contribuiu para **Supervisão acadêmica do projeto**. **Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.**

Declaração de uso de IA: Os autores declaram que ferramentas de inteligência artificial generativa foram utilizadas como suporte durante a condução desta pesquisa, permanecendo os autores integralmente responsáveis pelo conteúdo científico, pela interpretação dos dados e pelas decisões metodológicas.

Triagem e seleção de estudos: Ferramentas de IA auxiliaram na organização e filtragem inicial dos registros identificados nas bases de dados. Todas as decisões finais de inclusão, exclusão e seleção foram tomadas pelos revisores humanos.

Escrita e revisão de texto: Modelos de linguagem de grande escala foram empregados para auxiliar na estruturação, revisão gramatical e aprimoramento de clareza do manuscrito. O conteúdo científico permanece sob total responsabilidade dos autores.





Geração de tabelas e figuras: Python, com NumPy, SciPy e Matplotlib, foi utilizado para organização dos dados e geração de tabelas, gráficos e figuras. Todos os resultados foram revisados e validados pelos autores.

Análise estatística e verificação de modelos: Algoritmos de IA generativa foram utilizados para auxiliar na programação das rotinas de meta-análise e na verificação de convergência dos modelos estatísticos. A interpretação dos resultados e as decisões metodológicas foram realizadas exclusivamente pelos autores.

REFERÊNCIAS

AKMAN, C. et al. Evaluation of the factors predicting the need for intensive care of patients with COVID-19 aged above 65 years: data from an emergency department in Turkey. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 67, p. 1454-1460, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/jWLqBDXCwHQCCkM3pJTn5ns/?lang=en>. Acesso em: 19 ago. 2026.

AKTAŞ, F. et al. First Signs at Admission: Prognostic Value of Initial Proinflammatory Markers for Sepsis and Mortality in ICU Patients. *Pathogens*, v. 14, n. 9, p. 907, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/14/9/907>. Acesso em: 19 ago. 2026.

AMANAI, E. et al. Usefulness of presepsin for the early detection of infectious complications after elective colorectal surgery, compared with C-reactive protein and procalcitonin. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 3960, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06613-w>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ARBUTINA, D. D. et al. Significance of Biomarkers in Early Diagnosis of Abdominal Sepsis. *Chirurgia*, v. 117, n. 1, p. 30-36, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.21614/chirurgia.2660>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ARSENJEVIĆ, J. et al. Monocyte Distribution Width and Composite Biomarker Assessment for Prognostic Stratification of Sepsis in the Intensive Care Unit. *Biomedicines*, v. 14, n. 4, p. 787, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/14/4/787>. Acesso em: 19 ago. 2026.





AYGUN, U. et al. Assessment of Sepsis Risk at Admission to the Emergency Department: Clinical Interpretable Prediction Model. *Diagnostics*, v. 14, n. 5, p. 457, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/5/457>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BECKER, K. L.; SNIDER, R.; NYLEN, E. S. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Critical Care Medicine*, v. 36, n. 3, p. 941-952, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BENHAMOU, J. et al. Human neutrophil lipocalin, procalcitonin, c-reactive protein, and leucocyte count for prediction of bacterial sepsis in emergency department patients. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, v. 33, n. 1, p. 112, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13049-025-01429-9>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BHAT, K. et al. Prokineticin-2 and Procalcitonin's Diagnostic Accuracy for Sepsis in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med*, v. 29, n. 3, p. 268-272, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24930>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BOLANAKI, M. et al. Biomarkers Improve Diagnostics of Sepsis in Adult Patients With Suspected Organ Dysfunction Based on the Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Score in the Emergency Department. *Crit Care Med*, v. 52, n. 6, p. 887-899, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000006216>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BOSSUYT, P. M. et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*, v. 351, h5527, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527>. Acesso em: 19 ago. 2026.

BOYACI DÜNDAR, N. et al. Neutrophil-derived ROS as a rapid functional biomarker: diagnostic and prognostic performance of the Leukocyte ImmunoTest in infection and sepsis. *Frontiers in Immunology*, v. 17, p. 1829226, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1829226>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CAMICI, M. et al. Bloodstream infection: Derivation and validation of a reliable and multidimensional prognostic score based on a machine learning model (BLISCO). *Am J*





Infect Control, v. 52, n. 12, p. 1377-1383, 2024. Disponível em:
<https://ajicjournal.org/retrieve/pii/S0196655324006126>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CARCÒ, D. et al. Combination of Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin Values as Predictive Index of Sepsis in Course of Fever Episode in Adult Haematological Patients: Observational and Statistical Study. J Clin Med, v. 11, n. 22, p. 6800, 2022. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/2077-0383/11/22/6800>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CHEN, H. et al. Early diagnosis and prognostic prediction of secondary bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients by machine-learning algorithms. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 15, p. 1667176, 2026. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1667176/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CHEN, W. et al. Construction of a back propagation neural network model for predicting urosepsis after flexible ureteroscopic lithotripsy. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), v. 54, n. 1, p. 99-107, 2025. Disponível em:
<https://www.sciengine.com/JZJUMS/doi/10.3724/zdxbyxb-2024-0128>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CHIȚU, M. C. et al. Clinical Characteristics, Microbiological Spectrum, Biomarkers, and Imaging Insights in Acute Pyelonephritis and Its Complicated Forms-A Systematic Review. Medicina (Kaunas), v. 62, n. 1, p. 222, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/62/1/222>. Acesso em: 19 ago. 2026.

CHOUDHARY, A. et al. Diagnostic Accuracy of Immature Platelet Fraction, Immature Reticulocyte Fraction, and Immature Granulocyte Percentage for Bacterial Sepsis: A Cross-Sectional Study. Cureus, v. 18, n. 3, p. e105416, 2026. Disponível em:
https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/476068/20260417-394621-ihwce6.pdf. Acesso em: 19 ago. 2026.

CHRISTENSEN, E. E. et al. Diagnostic accuracy and added value of infection biomarkers in patients with possible sepsis in the emergency department. Shock, v. 58, n. 4, p. 251-259, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001981>. Acesso em: 19 ago. 2026.





CUSINATO, M.; SIVAYOHAM, N.; PLANCHE, T. Sensitivity and specificity of monocyte distribution width (MDW) in detecting patients with infection and sepsis in patients on sepsis pathway in the emergency department. *Infection*, v. 51, n. 3, p. 715-727, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-022-01956-y>. Acesso em: 19 ago. 2026.

DEYE, N. et al. Can Biomarkers Correctly Predict Ventilator-associated Pneumonia in Patients Treated With Targeted Temperature Management After Cardiac Arrest? An Exploratory Study of the Multicenter Randomized Antibiotic (ANTHARTIC) Study. *Critical Care Explorations*, v. 6, n. 7, p. e1104, 2024. Disponível em: <https://journals.lww.com/ccejournal/fulltext/10.1097/cce.0000000000001104~can-biomarkers-correctly-predict-ventilator-associated>. Acesso em: 19 ago. 2026.

EGGER, M. et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, v. 315, n. 7109, p. 629-634, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>. Acesso em: 19 ago. 2026.

EISINGER, G. J. et al. Diagnostic Performance of Monocyte Distribution Width for the Detection of Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, v. 6, n. 2, p. 100073, 2025. Disponível em: [https://www.jacepopen.com/article/S2688-1152\(25\)00031-1/fulltext](https://www.jacepopen.com/article/S2688-1152(25)00031-1/fulltext). Acesso em: 19 ago. 2026.

GAO, Q. et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 35, n. 9, p. e23927, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23927>. Acesso em: 19 ago. 2026.

GAO, X. et al. Fibulin2 is a good diagnostic and prognostic indicator for sepsis. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, p. 1015, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-025-11282-x>. Acesso em: 19 ago. 2026.

GONZÁLEZ DEL CASTILLO, J. et al. Usefulness of monocyte distribution width (MDW) in enhancing diagnostic accuracy of infection among severely ill patients presenting to the emergency department. *Rev Esp Quimioter*, v. 38 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 5-10, 2025. Disponível em: <https://revespquimioterapia.com/articulo/usefulness-of-monocyte-distribution->





width-mdw-in-enhancing-diagnostic-accuracy-of-infection-among-severely-ill-patients-presenting-to-the-emergency-department. Acesso em: 19 ago. 2026.

GREGORIANO, C. et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with cancer: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials. *BMC Cancer*, v. 24, n. 1, p. 1467, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-024-13160-2>. Acesso em: 19 ago. 2026.

GU, Y. et al. Predictive value of macrophage inflammatory protein 3 β in the risk of death in sepsis patients. *BMC Infectious Diseases*, v. 26, n. 1, p. 432, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-026-12723-x>. Acesso em: 19 ago. 2026.

GUO, Y. et al. Histone Lactylation in Immune Cells and Its Predictive Role in Sepsis Progression: A Prospective Observational Study. *Shock*, v. 65, n. 5, p. 792-800, 2025. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/shockjournal/fulltext/10.1097/shk.0000000000002659~histone-lactylation-in-immune-cells-and-its-predictive-role>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HALDER, A. et al. A 29-mRNA host-response classifier identifies bacterial infections following liver transplantation – a pilot study. *Langenbeck's Archives of Surgery*, v. 409, n. 1, p. 185, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-024-03373-1>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HU, Y. et al. The role of S100A9 as a diagnostic and prognostic biomarker in septic shock. *PLOS One*, v. 20, n. 6, p. e0325679, 2025. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0325679>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HUANG, D. et al. The predictive value of renal vascular resistance index and serum biomarkers for sepsis-associated acute kidney injury: a retrospective study. *BMC Nephrology*, v. 26, n. 1, p. 208, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12882-025-04131-1>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HUANG, J. et al. Serum Gasdermin D for Early Diagnosis of Bloodstream Infection and Differentiating Bacterial From Fungal Infections. *J Infect Dis*, v. 230, n. 5, p. 1235-1242,





2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/230/5/1235/7658818>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HUANG, X. et al. Clinical characteristics and prognosis analysis of pseudomonas aeruginosa bloodstream infection in adults: a retrospective study. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 25, n. 1, p. 5, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-024-01517-7>. Acesso em: 19 ago. 2026.

HÜBNER, A. et al. From bench to triage: diagnostic utility of delta-like canonical notch ligand-1 (DLL-1) for early sepsis prediction in the emergency department. *Infection*, v. 54, n. 3, p. 1547-1557, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-026-02794-y>. Acesso em: 19 ago. 2026.

INTKE, C. et al. Serum caspase-cleaved cytokeratin-18 fragment as a prognostic biomarker in hematological patients with febrile neutropenia. *Clinical and Experimental Medicine*, v. 22, n. 1, p. 83-93, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-021-00734-8>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ISHIKAWA, S. et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients. *BMC Emergency Medicine*, v. 21, n. 1, p. 132, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12873-021-00534-z>. Acesso em: 19 ago. 2026.

JEON, S. Y. et al. Lactate dehydrogenase to albumin ratio as a prognostic factor for patients with severe infection requiring intensive care. *Medicine*, v. 100, n. 41, p. e27538, 2021. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/md-journal/fulltext/10.1097/md.00000000000027538~lactate-dehydrogenase-to-albumin-ratio-as-a-prognostic>. Acesso em: 19 ago. 2026.

JHA, R. K.; SHEKHAR, A.; PRASAD, A. K. Utility of procalcitonin versus CRP in early sepsis detection. *Bioinformation*, v. 22, n. 4, p. 2185-2189, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.6026/973206300222185>. Acesso em: 19 ago. 2026.

JIMÉNEZ-ZARAZÚA, O. et al. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio (CAR) for mortality in older adults with sepsis: Cohort study. *Clin Med (Lond)*, v. 26, n. 5, p. 100610, 2026. Disponível em:





<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147021182600059X?via=ihub>. Acesso em: 19 ago. 2026.

JING, Y.; WU, Y. A Correlation Analysis of Early Sepsis Recognition and Patient Prognosis: A Single-Center Retrospective Study. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 86, n. 7, p. 1-12, 2025. Disponível em:

<https://www.imrpress.com/journal/BJHM/86/7/10.12968/hmed.2025.0166>. Acesso em: 19 ago. 2026.

JUNEJA, D. et al. Comparison between presepsin, procalcitonin, and CRP as biomarkers to diagnose sepsis in critically ill patients. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, v. 39, n. 3, p. 458-462, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/joacp.joacp_560_21.

Acesso em: 19 ago. 2026.

KANG, M. K. et al. Diagnostic performance of procalcitonin for bacterial infection in severe alcoholic hepatitis compared with C-reactive protein. *BMC Gastroenterology*, v. 24, n. 1, p. 428, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03519-x>. Acesso em: 19 ago. 2026.

KELLER, D. et al. Calprotectin, a Promising Serological Biomarker for the Early Diagnosis of Superinfections with Multidrug-Resistant Bacteria in Patients with COVID-19. *Int J Mol Sci*, v. 25, n. 17, p. 9294, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9294>. Acesso em: 19 ago. 2026.

KHUCHUA, E. et al. Evaluating the Diagnostic and Prognostic Value of Interleukin-6 (IL-6) and Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) in Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and Sepsis in Adults. *Cureus*, v. 16, n. 11, 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/312778-evaluating-the-diagnostic-and-prognostic-value-of-interleukin-6-il-6-and-soluble-triggering-receptor-expressed-on-myeloid-cells-1-strem-1-in-systemic-inflammatory-response-syndrome-sirs-and-sepsis-in-adults#!/>. Acesso em: 19 ago. 2026.

KIM, M. et al. Development and validation of a bacteremia prediction score for adult emergency department patients using hybrid machine learning and regression. *Scientific Reports*, v. 16, n. 1, p. 17567, 2026. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-026-48275-y>. Acesso em: 19 ago. 2026.

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 9 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





KOIZUMI, Y. et al. Plasma procalcitonin levels remain low at the onset of gram-positive bacteremia regardless of severity or the presence of shock: A retrospective analysis of patients with detailed clinical characteristics. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 54, n. 6, p. 1028-1037, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220302139?via=ihub>. Acesso em: 19 ago. 2026.

KRALOVCOVA, M. et al. Understanding the value of monocyte distribution width (MDW) in acutely ill medical patients presenting to the emergency department: a prospective single center evaluation. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 15255, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-65883-8>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LI, J. et al. 高密度脂蛋白胆固醇对脓毒症患者继发急性肾损伤的早期预测价值. *中华烧伤与创面修复杂志*, v. 38, n. 02, p. 130-136, 2022. Disponível em: <https://rs.yiigle.com/cmaid/1353073>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LI, J.; XIA, H. Distinguishing Gram-positive and Gram-negative bloodstream infections through leukocytes, C-reactive protein, procalcitonin, and D-Dimer: an empirical antibiotic guidance. *FEMS Microbiol Lett*, v. 371, p. fnae091, 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsle/article/doi/10.1093/femsle/fnae091/7849758>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LI, X. et al. Lysophosphatidic acid: a promising biomarker for diagnosing sepsis and predicting in-hospital mortality. *Frontiers in Immunology*, v. 16, p. 1725394, 2026. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1725394/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LI, Y. et al. Application of the clearance rate of inflammatory markers for evaluation of the therapeutic effect in adult bacterial bloodstream infection. *Annals of Palliative Medicine*, v. 11, n. 9, p. 2880886-2882886, 2022. Disponível em: <https://apm.amegroups.org/article/view/100666/html>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LI, Y. et al. Pathogenic bacteria features of central line-associated bloodstream infections in ICU patients: focus on the early predictive value of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1525758, 2025.





Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1525758/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LIN, L. et al. Clinical Evaluation of Digital PCR for Rapid Pathogen Detection in Suspected Bloodstream Infections. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 86, n. 10, p. 1-22, 2025. Disponível em: <https://www.imrpress.com/journal/BJHM/86/10/10.12968/hmed.2025.0561>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LIN, X. et al. A comprehensive prognosis model for adult septic shock: SOFAplusCALLY index. *European Journal of Medical Research*, v. 30, n. 1, p. 111, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40001-025-02379-9>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LIU, Q. et al. nCD64 index as a novel inflammatory indicator for the early prediction of prognosis in infectious and non-infectious inflammatory diseases: An observational study of febrile patients. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 905060, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.905060/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LIU, X. et al. The relationship between platelet parameters and bacterial types in patients with bacteremia: A retrospective observational study. *J Infect Dev Ctries*, v. 19, n. 3, p. 381-390, 2025. Disponível em: <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/40168381>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LIU, Y. et al. The value of IL-6, PCT, qSOFA, NEWS, and SIRS to predict septic shock after Percutaneous nephrolithotomy. *BMC Urology*, v. 24, n. 1, p. 116, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12894-024-01502-y>. Acesso em: 19 ago. 2026.

LOOTS, F. J. et al. New clinical prediction model for early recognition of sepsis in adult primary care patients: a prospective diagnostic cohort study of development and external validation. *Br J Gen Pract*, v. 72, n. 719, p. e437-e445, 2022. Disponível em: <https://bjgp.org/content/72/719/e437>. Acesso em: 19 ago. 2026.

MATEESCU, D. M. et al. Predictors of Unfavorable Outcomes in COVID-19-Related Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Viruses*, v. 17, n. 4, p. 455, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4915/17/4/455>. Acesso em: 19 ago. 2026.





MCINNES, M. D. F. et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA*, v. 319, n. 4, p. 388-396, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19163>. Acesso em: 19 ago. 2026.

MESSERER, D. A. C. et al. The cellular response capacity (CRC) as a novel immunomonitoring approach in sepsis. *Mil Med Res*, v. 13, n. 1, p. 100010, 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2054936926000105?via=ihub>. Acesso em: 19 ago. 2026.

MIHALOVÁ, M. et al. Dynamics of Urinary Extracellular DNA in Urosepsis. *Biomolecules*, v. 13, n. 6, p. 1008, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/6/1008>. Acesso em: 19 ago. 2026.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, v. 4, n. 1, p. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>. Acesso em: 19 ago. 2026.

MÜLLER, B. et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Critical Care Medicine*, v. 28, n. 4, p. 977-983, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00003246-200004000-00011>. Acesso em: 19 ago. 2026.

NEDUNCHEZHIAN, S. et al. Role of procalcitonin in identifying systemic inflammatory response syndrome and sepsis in acute-on-chronic liver failure and its impact on survival. *BMC Gastroenterology*, v. 25, n. 1, p. 797, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12876-025-04352-6>. Acesso em: 19 ago. 2026.

NI, M. et al. A rapidly personalized in-hospital bloodstream infection prediction model: a multicenter retrospective study. *BMC Infectious Diseases*, v. 26, n. 1, p. 993, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-026-13227-4>. Acesso em: 19 ago. 2026.

NIGGEMANN, P. et al. Incidence and Time Point of Sepsis Detection as Related to Different Sepsis Definitions in Severely Burned Patients and Their Accompanying Time Course of Pro-Inflammatory Biomarkers. *J Pers Med*, v. 11, n. 8, p. 701, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/8/701>. Acesso em: 19 ago. 2026.





OLANDER, A. et al. The performance of screening tools and use of blood analyses in prehospital identification of sepsis patients and patients suitable for non-conveyance - an observational study. *BMC Emergency Medicine*, v. 24, n. 1, p. 180, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12873-024-01098-4>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ÖZER, A. et al. The Role of Monocyte Distribution Width in the Early Prediction of Sepsis in Patients Undergoing Cardiovascular Surgery: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)*, v. 60, n. 9, p. 1558, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/60/9/1558>. Acesso em: 19 ago. 2026.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, n. 71, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. Acesso em: 19 ago. 2026.

PAN, S. et al. Developing and validating a machine learning model to predict multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*-related septic shock. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1539465, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1539465/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

PAPAPANAGIOTOU, I. et al. Machine learning for early detection and prediction of sepsis: explainability and key sepsis biomarkers representation-A systematic review. *Int J Med Inform*, v. 214, p. 106420, 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386505626001607?via=ihub>. Acesso em: 19 ago. 2026.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 12, p. 1805-1812, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI18921>. Acesso em: 19 ago. 2026.

POLILLI, E. et al. Circulating lymphocyte subsets as promising biomarkers to identify septic patients at higher risk of unfavorable outcome. *BMC Infectious Diseases*, v. 21, n. 1, p. 780, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-021-06481-1>. Acesso em: 19 ago. 2026.





RAMESH, M.; YARTSEV, A. Procalcitonin level threshold and antibiotic use in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Hematology*, v. 29, n. 1, p. 2381989, 2024. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2024.2381989>. Acesso em: 19 ago. 2026.

REINHART, K. et al. Recognizing sepsis as a global health priority — a WHO resolution. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 5, p. 414-417, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1707170>. Acesso em: 19 ago. 2026.

REITSMA, J. B. et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 58, n. 10, p. 982-990, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>. Acesso em: 19 ago. 2026.

RHEE, C. et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*, v. 318, n. 13, p. 1241-1249, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.13836>. Acesso em: 19 ago. 2026.

RISSO, C. et al. Early Use of Innovative Biomarkers Such as Mid-Regional Pro-Adrenomedullin and SeptiCyte® RAPID in Post-Cardiac Surgery Patients: Pilot Case Series. *Int J Mol Sci*, v. 26, n. 19, p. 9453, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/19/9453>. Acesso em: 19 ago. 2026.

RISTORI, M. V. et al. Machine Learning Models for Sepsis: From Early Detection to Short- and Long-Term Prognosis. *Int J Mol Sci*, v. 27, n. 6, p. 2721, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/27/6/2721>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ROY, A. et al. Impact of cardiovascular and metabolic comorbidities on severity and outcomes of hospital-acquired sepsis in intensive care patients: a case-control study. *BMC Infectious Diseases*, v. 26, n. 1, p. 474, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-026-12704-0>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ROY, S. et al. Comparison of Diagnostic Accuracy of Presepsin and Procalcitonin for Sepsis in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *Indian Journal of Critical Care*





Medicine, v. 27, n. 4, p. 289-293, 2023. Disponível em:
<https://www.ijccm.org/doi/pdf/10.5005/jp-journals-10071-24439>. Acesso em: 19 ago. 2026.

RUDD, K. E. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, v. 395, n. 10219, p. 200-211, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7). Acesso em: 19 ago. 2026.

SACHIDANANDA, R. et al. Potential role of mitochondrial uncoupling protein 2 as a biomarker in patients with sepsis and septic shock: A prospective observational study. *Indian Journal of Anaesthesia*, v. 68, n. 8, p. 718-724, 2024. Disponível em:
https://www.ovid.com/jnls/ijaweb/fulltext/10.4103/ija.ija_1181_23~potential-role-of-mitochondrial-uncoupling-protein-2-as-a. Acesso em: 19 ago. 2026.

ŞAHIN, A.; BAYRAKÇI, S.; ASLAN, S. An analysis of lactate/albumin, procalcitonin/albumin, and blood urea nitrogen/albumin ratios as a predictor of mortality in uroseptic patients. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 69, p. e20230422, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/SBKGjgyWMf8Kncwb8Pk4MBQ/?lang=en>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SALVATORE, V. et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in the Diagnosis of Sepsis in Cancer Patients Hospitalized for Infection. *Cancer Reports*, v. 8, n. 11, p. e70384, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cnr2.70384>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SARASWATHY, S. et al. Predictive Value of Procalcitonin and C-reactive Protein for Mortality in Live Donor Liver Transplant Recipients. *Cureus*, v. 17, n. 12, 2025. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/402919-predictive-value-of-procalcitonin-and-c-reactive-protein-for-mortality-in-live-donor-liver-transplant-recipients#!/>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SCARBECK, M. M. et al. Early detection of glycocalyx and microvascular damage in suspected sepsis in the emergency department: the EDGE study. *Critical Care*, v. 30, n. 1, p. 241, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13054-026-05989-9>. Acesso em: 19 ago. 2026.





SEKINE, Y. et al. Presepsin as a predictor of septic shock in patients with urinary tract infection. BMC Urology, v. 21, n. 1, p. 144, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12894-021-00906-4>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SHASHIDHARA, K. C. et al. The Study of Novel Sepsis Biomarkers Presepsin, Interleukin-27, Hepcidin, Plasma Chitotriosidase in Intensive Care Unit Patients with Sepsis and Correlation with Serum Procalcitonin Levels. Annals of African Medicine, v. 25, n. 1, p. 54-60, 2025. Disponível em: https://www.ovid.com/jnls/aoam/fulltext/10.4103/aam.aam_1_25~the-study-of-novel-sepsis-biomarkers-presepsin. Acesso em: 19 ago. 2026.

SIMON, L. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases, v. 39, n. 2, p. 206-217, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/421997>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SUN, J. et al. Monocyte distribution width (MDW) as a reliable diagnostic biomarker for sepsis in patients with HIV. Emerging Microbes & Infections, v. 14, n. 1, p. 2479634, 2025. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2025.2479634>. Acesso em: 19 ago. 2026.

SZYMAŃSKI, M.; SKIBA, M. M.; PIASECKA, M. Determining the Usefulness of Selected Laboratory Markers of Inflammation in Qualifying Patients for T2 Biosystems Determination. Journal of Clinical Laboratory Analysis, v. 39, n. 8, p. e70021, 2025. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.70021>. Acesso em: 19 ago. 2026.

TALAGA, M. et al. Clinical Management and Outcomes of Urosepsis in Relation to Diagnostic Complexity and Microbiological Profile. Medicina (Kaunas), v. 62, n. 5, p. 925, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/62/5/925>. Acesso em: 19 ago. 2026.





TALKAR, M. A. et al. The predictive performance of NEWS, MEWS, SOFA and SAPS II in outcomes of bacteremic and non-bacteremic sepsis. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, p. 1619, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-025-12046-3>. Acesso em: 19 ago. 2026.

TEJADA, S. et al. Diagnostic accuracy of PCT, IL-6, and MR-ProADM for early identification of sepsis in the emergency department. *Rev Esp Quimioter*, v. 39, n. 3, p. 238-252, 2026. Disponível em: <https://revespquimioterapia.com/articulo/diagnostic-accuracy-of-pct-il-6-and-mr-pro-adm-for-early-identification-of-sepsis-in-the-emergency-department>. Acesso em: 19 ago. 2026.

TODD, S. et al. Procalcitonin testing combined with NEWS2 evaluation compared with usual care based on NEWS2 for identification of sepsis and antibiotic initiation in the emergency department in England and Wales (PRONTO): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*, v. 14, n. 5, p. 417-431, 2026. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(25\)00433-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(25)00433-3/fulltext). Acesso em: 19 ago. 2026.

TRUNG, N. T. et al. Circulating miR-147b as a diagnostic marker for patients with bacterial sepsis and septic shock. *PLOS ONE*, v. 16, n. 12, p. e0261228, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0261228>. Acesso em: 19 ago. 2026.

TSERE, D. B. et al. Multiple Pathogens Contribute to Human Immunodeficiency Virus-Related Sepsis in Addition to Mycobacterium tuberculosis. *The International Journal of Mycobacteriology*, v. 11, n. 3, p. 241-248, 2022. Disponível em: https://www.ovid.com/jnls/ijmy/fulltext/10.4103/ijmy.ijmy_80_22~multiple-pathogens-contribute-to-human-immunodeficiency. Acesso em: 19 ago. 2026.

UĞUZ, M.; ÇIRKIN DORUK, B. Independent Predictors of 28-Day Mortality and the Critical Role of Source Control in *Stenotrophomonas maltophilia* Bacteremia in the ICU. *Pathogens*, v. 15, n. 4, p. 364, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/15/4/364>. Acesso em: 19 ago. 2026.

VAN RENSBURG, J. et al. Use of full blood count parameters and haematology cell ratios in screening for sepsis in South Africa. *African Journal of Laboratory Medicine*, v. 12, n. 1, p. 7,





2023. Disponível em: <https://ajlmonline.org/index.php/ajlm/article/view/2104>. Acesso em: 19 ago. 2026.

VENGE, P. et al. HNL Dimer in plasma is a unique and useful biomarker for the monitoring of antibiotic treatment in sepsis. *PLOS ONE*, v. 19, n. 9, p. e0310987, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310987>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WACKER, C. et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 13, n. 5, p. 426-435, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70323-7). Acesso em: 19 ago. 2026.

WANG, H. et al. Comparison and validation of multiple machine learning algorithms for predicting MDRO infection in catheter-related bloodstream patients: a multicenter cohort study. *Microbiology Spectrum*, v. 14, n. 3, p. e03713-25, 2026. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.03713-25>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WANG, T. Q. et al. Prediction of bacteremia using routine hematological and metabolic parameters based on logistic regression and random forest models. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1605485, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1605485>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WATSON, G. L. et al. The Sepsis ImmunoScore Predicts Sepsis, Mortality, and Deterioration Better than Clinical Scores and Widely Available Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*, v. 16, n. 13, p. 1962, 2026. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/16/13/1962>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WEI, Z. et al. The accuracy of heparin-binding protein and interleukin-6 in predicting prognosis of severe pneumonia with sepsis patients. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, p. 1554214, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1554214/full>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WHITING, P. F. et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*, v. 155, n. 8, p. 529-536, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>. Acesso em: 19 ago. 2026.





WOO, A. et al. Monocyte distribution width compared with C-reactive protein and procalcitonin for early sepsis detection in the emergency department. PLOS ONE, v. 16, n. 4, p. e0250101, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250101>. Acesso em: 19 ago. 2026.

WU, J. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Monocyte Distribution Width in Sepsis. Journal of Inflammation Research, v. 15, p. 4107-4117, 2022. Disponível em: <https://www.dovepress.com/diagnostic-and-prognostic-value-of-monocyte-distribution-width-in-sepsis-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>. Acesso em: 19 ago. 2026.

XIE, T. et al. Clinical characteristics and construction of a predictive model for patients with sepsis related liver injury. Clinica Chimica Acta, v. 537, p. 80-86, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898122013316?via=ihub>. Acesso em: 19 ago. 2026.

XIN, Q. et al. Construction and validation of an early warning model for predicting the acute kidney injury in elderly patients with sepsis. Aging Clinical and Experimental Research, v. 34, n. 12, p. 2993-3004, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40520-022-02236-3>. Acesso em: 19 ago. 2026.

XU, N. et al. Two-transcript signature for differentiation and clinical outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) patients: a double-blind, multicenter, validation study. Journal of Clinical Microbiology, v. 63, n. 1, p. e01282-24, 2025. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01282-24>. Acesso em: 19 ago. 2026.

YAGIN, F. H. et al. Accuracy is not enough: explainable boosting machine model and identification of candidate biomarkers for real-time sepsis risk assessment in the emergency department. BMC Emergency Medicine, v. 25, n. 1, p. 248, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12873-025-01402-w>. Acesso em: 19 ago. 2026.

YILMAZ, E.; AK, R. Evaluation of the C-reactive protein–albumin–lymphocyte (CALLY) index as a prognostic marker in patients with sepsis. BMC Emergency Medicine, v. 25, n. 1, p. 194, 2025. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12873-025-01356-z>. Acesso em: 19 ago. 2026.





YURTTUTAN UYAR, N. et al. Sepsis biomarkers for early diagnosis of bacteremia in emergency department. *The Journal of Infection in Developing Countries*, v. 17, n. 06, p. 832-839, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3855/jidc.17221>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZACHARAKIS, A. et al. Combining C-reactive protein and quick sequential organ failure assessment (qSOFA) to improve prognostic accuracy for sepsis and mortality in adult inpatients: A systematic review. *Health Science Reports*, v. 6, n. 4, p. e1229, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.1229>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZAKI, H. A. et al. Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, v. 13, n. 1, p. 37, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02432-w>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZENG, J. et al. Integration of the National Early Warning Score 2 and the procalcitonin-to-albumin ratio for sepsis prediction in patients with pyogenic liver abscess: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, v. 26, n. 1, p. 735, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-026-12984-6>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZHANG, Q. et al. Biomarkers of cell cycle arrest, microcirculation dysfunction, and inflammation in the prediction of SA-AKI. *Scientific Reports*, v. 15, n. 1, p. 8023, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-92315-y>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZHANG, Y. J. et al. Meta-analysis of the diagnostic value of serum procalcitonin for burn sepsis in adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 27, n. 15, p. 7188-7200, 2023. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/33292>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZHANG, Y. L. et al. Explainable machine learning with routine biomarkers identifies culture-defined bacteremic urosepsis. *Scientific Reports*, v. 16, n. 1, p. 11982, 2026. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-026-42178-8>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZHENG, Y. et al. Development and clinical validation of a droplet digital PCR assay for detecting *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with suspected bloodstream infections. *MicrobiologyOpen*, v. 10, n. 6, p. e1247, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mbo3.1247>. Acesso em: 19 ago. 2026.





ZHOU, X. et al. Combining host immune response biomarkers and clinical scores for early prediction of sepsis in infection patients. *Annals of Medicine*, v. 56, n. 1, p. 2396569, 2024. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2024.2396569>. Acesso em: 19 ago. 2026.

ZHOU, Y. L. et al. A machine learning model for the early prediction of Gram-negative bloodstream infection in ICU patients. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, v. 26, n. 1, p. 57, 2026. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12911-026-03361-z>. Acesso em: 19 ago. 2026.

Recebido em: 22/08/2026

Aprovado em: 30/08/2026

Publicado em: 10/09/2026

