






# Papel preditivo do dímero D para a mortalidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade: uma revisão sistemática e meta-análise

Cheng Yang<sup>1</sup>, Han-Hua Zeng<sup>1</sup>, Juan Huang<sup>1</sup>, Qian-Yun Zhang<sup>1</sup>, Kun Lin<sup>2</sup>

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong, China.
2. Department of Preventive Medicine, Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong, China.

Recebido: 13 abril 2021.

Aprovado: 22 julho 2021.

Trabalho realizado no Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, Meizhou, China.

## RESUMO

**Objetivo:** Explorar o papel preditivo do dímero D para a mortalidade de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade (PAC). **Métodos:** Revisão sistemática e meta-análise. Foram realizadas buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, EMBASE, Web of Science, Ovid MEDLINE e Cochrane Library, desde seu início até 26 de julho de 2020. Estudos explorando a relação entre níveis de dímero D no sangue e mortalidade por PAC foram selecionados. Nesta meta-análise, foram calculadas taxa de mortalidade, sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva e razão de verossimilhança negativa. **Resultados:** A busca identificou 1.073 artigos, dos quais 8 (totalizando 2.126 pacientes) foram incluídos nesta meta-análise. A taxa de mortalidade combinada da amostra total foi de 0,10 (IC95%: 0,08-0,14). Os níveis de dímero D no sangue dos não sobreviventes foram significativamente maiores do que os dos sobreviventes (diferença da média ponderada = 1,03 mg/L [IC95%: 0,81-1,26];  $p < 0,00001$ ). A área sob a curva *summary ROC* para o melhor valor de corte de dímero D como preditor de mortalidade foi de 0,848 ( $ep = 0,046$ ), e razão de verossimilhança negativa combinada para dímero D dentro da faixa de normalidade foi de 0,24 (IC95%: 0,11-0,53). **Conclusões:** O dímero D no sangue pode ser útil para a avaliação inicial do risco de mortalidade de pacientes com PAC. Níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade indicam baixo risco de mortalidade. Em virtude do pequeno tamanho da amostra do nosso estudo, nossos achados devem ser explorados e validados em estudos futuros com amostras maiores.

**Descritores:** Produtos de degradação da fibrina e do fibrinogênio; Infecções comunitárias adquiridas/mortalidade; Pneumonia/mortalidade; Metanálise.

## INTRODUÇÃO

Como todos sabemos, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) apresenta morbidade, mortalidade e carga de doença significativas entre adultos  $\geq 18$  anos de idade.<sup>(1)</sup> A avaliação precoce da gravidade da PAC é muito importante para o manejo da doença em adultos.<sup>(2)</sup> O *Pneumonia Severity Index* (PSI) e o *mental Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, and age = 65 years* (CURB-65) foram desenvolvidos para a predição de mortalidade por PAC em adultos. Em virtude da falta de evidências da eficácia ou segurança do CURB-65, esse escore foi recomendado condicionalmente para determinar a necessidade ou não de hospitalização.<sup>(3)</sup> Embora o PSI seja uma ferramenta de avaliação eficaz e segura, suas regras são complicadas e sua aplicação é demorada. Portanto, os clínicos desejam um teste simples que possa ser útil para prever mortalidade por PAC. Além disso, alguns estudos sugeriram que a proadrenomedulina, formas pró-hormonais de peptídeo natriurético atrial, o cortisol, a procalcitonina, a coceptina, a proteína C reativa e a IL-6 também poderiam prever melhor a mortalidade por PAC.<sup>(4,5)</sup>

Sabe-se que o dímero D é um produto específico da fibrinólise e pode ser testado rapidamente. Além disso, o teste de dímero D é comumente utilizado. Alguns estudos mostraram que os níveis médios de dímero D dos não sobreviventes de PAC foram significativamente maiores do que os dos sobreviventes e que os níveis de dímero D poderiam ser utilizados para prever mortalidade em pacientes com PAC.<sup>(6-8)</sup> No entanto, alguns investigadores<sup>(9)</sup> sugeriram que a diferença dos níveis médios de dímero D entre sobreviventes e não sobreviventes de PAC não foi estatisticamente significativa. Até o momento, os efeitos dos níveis de dímero D no prognóstico de pacientes com PAC ainda não foram analisados e discutidos sistematicamente. Portanto, esta revisão sistemática e meta-análise foi realizada para explorar o papel do dímero D na predição de mortalidade em pacientes com PAC. Foi levantada a hipótese de que níveis elevados de dímero D podem prever maior risco de mortalidade em pacientes com PAC.

## MÉTODOS

### Protocolo e registro

De acordo com as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA),

### Endereço para correspondência:

Qian-Yun Zhang. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Meizhou People's Hospital, 63 Huangtang Rd, Meijiang District, Meizhou, 514031, China. Tel.: 86 075 3220-2723. Fax: 86 075 3220-4840. E-mail: qianyunzhangmzh@163.com  
Apoio financeiro: Nenhum.

o protocolo do estudo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO; Registro CRD42020188254) antes da realização desta revisão sistemática e meta-análise.

### Estratégia de busca

A estratégia de busca baseou-se nos seguintes termos: ("Pneumonia" OU "Pneumonitis" OU "Pneumonitides" OU "Pulmonary Inflammation" OU "Lung Inflammation") E ("D-dimer Fibrin" OU "D-dimer Fragments" OU "Fibrin Fragment D1 Dimer" OU "Fibrin Fragment DD" OU "D-dimer" OU "Fibrin Fragment D-dimer" OU "Fibrin Fragment D"). Dois dos autores fizeram buscas nos seguintes bancos de dados: PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane Library e Ovid MEDLINE, desde seu início até 26 de julho de 2020. Além disso, foi realizada uma busca manual de referências cruzadas e artigos relacionados para complementar a busca eletrônica. Quando a mesma população foi estudada em estudos com gêmeos, o mais completo ou o mais recente foi incluído.

### Crítérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão de estudos foram os seguintes: detecção dos níveis de dímero D no sangue de pacientes adultos com PAC; exploração da relação entre níveis de dímero D no sangue e mortalidade de pacientes com PAC; e publicações em inglês ou chinês.

Os critérios de exclusão de estudos foram os seguintes: publicações sobrepostas ou duplicadas; tipos de publicações como resumos, revisões, relatos de caso, cartas ou aquelas baseadas em modelos experimentais em animais; e estudos envolvendo crianças.

### Extração de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois dos pesquisadores. Divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador.

Os dados extraídos incluíram características do estudo (nome do primeiro autor, ano de publicação, país, tamanho da amostra e média de idade da coorte), desenho do estudo (retrospectivo ou prospectivo), características da amostra (tempo de coleta da amostra, tipo de espécime coletado e métodos de detecção), mortalidade e métodos de análise de dímero D (melhor limite de corte, faixa de normalidade e número de verdadeiros positivos, falsos positivos, falsos negativos e verdadeiros negativos, bem como níveis médios de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes). Escrevemos aos autores dos estudos para solicitar dados ausentes quando necessário. Quando nenhuma resposta foi recebida em quatro semanas, utilizamos estimativas com base nos dados disponíveis ou o estudo foi removido da revisão.

### Avaliação da qualidade

Os mesmos dois pesquisadores utilizaram a *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados. A pontuação

total na NOS varia de 0 a 9; estudos com pontuação  $\geq 6$  foram considerados de alta qualidade.

### Análise estatística

Os níveis de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes de PAC foram sintetizados quantitativamente utilizando o programa *Review Manager*, versão 5.0 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido). A diferença da média ponderada foi utilizada para comparar as variáveis contínuas. A sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança positiva (RV+), RV negativa (RV-), OR diagnóstica e curva *summary ROC* (sROC) dos valores normais e de corte para predição de mortalidade por PAC (e seus respectivos IC95%) foram sintetizadas utilizando o programa *Meta-DiSc*, versão 1.4 (Cochrane Colloquium, Barcelona, Espanha). Quando médias e intervalos foram aplicados aos dados contínuos, os desvios-padrão foram calculados de acordo com Hozo et al.<sup>(10)</sup> O teste do qui-quadrado foi utilizado para avaliar a heterogeneidade estatística, que foi quantificada por *I*<sup>2</sup> entre os estudos. A significância estatística foi definida como  $p < 0,1$  e  $I^2 > 50\%$ . O modelo de efeitos fixos foi aplicado aos estudos sem heterogeneidade significativa, e o modelo de efeitos aleatórios, aos estudos com heterogeneidade significativa. A análise de sensibilidade foi realizada após a eliminação dos artigos um por um (*Review Manager*) para estimar se os resultados combinados eram estáveis ou não. O potencial viés de publicação foi avaliado por meio de gráficos de funil.

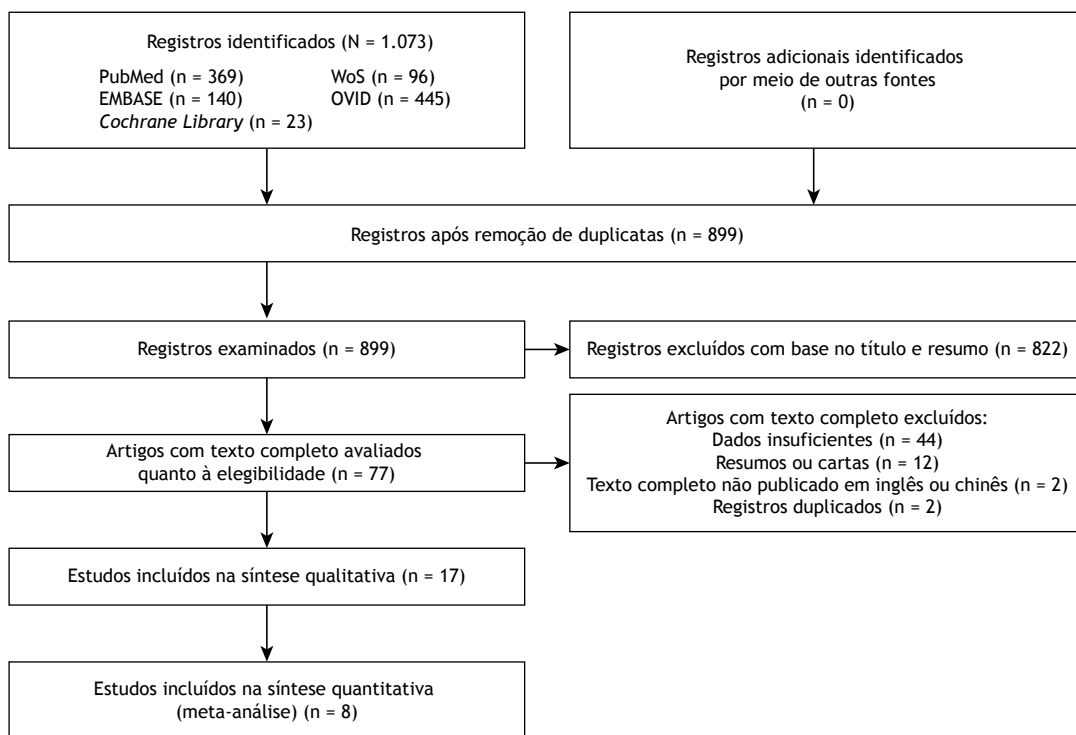
## RESULTADOS

### Seleção de estudos

A busca nos bancos de dados selecionados encontrou 1.073 estudos, enquanto nenhuma referência cruzada ou artigo relacionado foi selecionado para análise. Após a remoção de 174 duplicatas, os títulos e resumos de 899 artigos foram revisados, sendo que 822 foram considerados irrelevantes para o tema da pesquisa e excluídos. Dos 77 artigos restantes que foram cuidadosamente revisados, 8 foram incluídos no estudo. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é mostrado na Figura 1.

### Características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos<sup>(6-9,11-14)</sup> incluídos nesta revisão são apresentadas na Tabela 1. O ano de publicação dos estudos variou de 2003 a 2018. Houve 7 estudos prospectivos<sup>(6-9, 11,13, 14)</sup> e 1 estudo retrospectivo.<sup>(12)</sup> Os níveis médios de dímero D de sobreviventes e não sobreviventes de PAC foram relatados em 5 estudos.<sup>(6-9,14)</sup> Para a predição de mortalidade por PAC, as taxas de verdadeiro-positivos e negativos e falso-positivos e negativos foram calculadas em 3 estudos<sup>(6,7,12)</sup> que relataram os melhores valores de corte (Tabela S1) e em 3 estudos<sup>(11,13,14)</sup> que relataram faixas de normalidade (Tabela S2). Os métodos de teste de dímero D foram relatados em 7 estudos,<sup>(6-9,11,13,14)</sup> mas nenhum desses estudos relatou se foram ou não realizadas medições cegas



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos. WoS: *Web of Science*.

ou independentes. O acompanhamento foi realizado desde a alta até 90 dias depois.

### Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

As pontuações na NOS obtidas pelos estudos incluídos nesta revisão estão resumidas na Tabela 1. Nenhum dos estudos forneceu informações sobre fatores de confusão (dados basais, isto é, idade) nos pacientes com e sem níveis elevados de dímero D. Apenas 1 estudo descreveu explicitamente o método de avaliação da mortalidade.<sup>(13)</sup> Os detalhes da avaliação da qualidade metodológica são apresentados na Tabela S3.

### Valor preditivo do dímero D para mortalidade por PAC

Oito 8 estudos<sup>(6-9,11-14)</sup> envolvendo 2.126 pacientes com PAC foram incluídos nesta meta-análise. A mortalidade dos pacientes com PAC variou de 4,4% a 15,6%. A mortalidade combinada dos estudos incluídos foi de 0,10 (IC95%: 0,08-0,14; Figura S1). Os níveis de dímero D combinados em 507 pacientes de 5 estudos<sup>(6-9,14)</sup> apresentaram diferenças significativas entre sobreviventes e não sobreviventes (diferença da média ponderada = 1,03 mg/L; IC95%: 0,81-1,26;  $p < 0,00001$ ; Figura 2). Três estudos<sup>(6,7,12)</sup> relataram os melhores valores de corte de dímero D para predição de mortalidade por PAC: 2,0 mg/L<sup>(12)</sup>; 1,538 mg/L<sup>(7)</sup>; e 1,798 mg/L<sup>(6)</sup> (Tabela S1). Os resultados combinados foram os seguintes: sensibilidade = 0,75 (IC95%: 0,63-0,85; Figura 3A); especificidade = 0,82 (IC95%: 0,79-0,85; Figura 3B); RV+ = 3,88 (IC95%: 2,34-6,42;

Figura 3C); RV- = 0,31 (IC95%: 0,20-0,47; Figura 3D); OR diagnóstica = 12,65 (IC95%: 7,09-22,57; Figura 3E); e ASC = 0,848 (ep = 0,046; Figura 3F). Três estudos<sup>(11,13,14)</sup> relataram a faixa de normalidade dos níveis de dímero D para predição de mortalidade por PAC (Tabela S2). Os resultados combinados foram os seguintes: sensibilidade = 0,96 (IC95%: 0,90-0,99; Figura 4A); especificidade = 0,21 (IC95%: 0,19-0,24; Figura 4B); RV+ = 1,21 (IC95%: 1,10-1,33; Figura 4C); RV- = 0,24 (IC95%: 0,11-0,53; Figura 4D); e OR diagnóstica = 4,97 (IC95%: 2,19-11,27; Figura 4E).

### Análise de sensibilidade e viés de publicação

Foi realizada uma análise de sensibilidade sobre a exclusão sequencial de estudos para cada índice, e nenhuma dessas exclusões afetou significativamente os resultados, indicando que os resultados do presente estudo são relativamente estáveis. O gráfico de funil dos 8 estudos incluídos na análise não mostrou nenhuma assimetria óbvia (Figura 5), o que sugere que o viés de publicação não foi significativo.

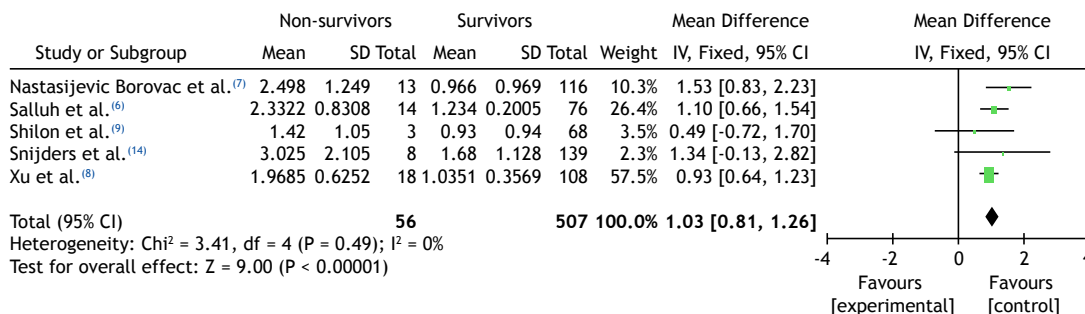
### DISCUSSÃO

Cinco estudos<sup>(6-9,14)</sup> incluindo 563 pacientes com mostraram que, quando comparados aos sobreviventes da PAC, os não sobreviventes apresentaram níveis muito maiores de dímero D no sangue. Os resultados mostraram que o melhor valor de corte de dímero D apresentou alta especificidade combinada e relativamente baixa sensibilidade combinada para predição de mortalidade. Por sua vez, valores normais

**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos na análise.

Estudo	Ano de publicação	País	Tamanho da amostra	Idade, anos <sup>a</sup>	P/R	Contexto clínico	Melhor valor de corte	Faixa de normalidade	Coleta de sangue	Tipo de espécime	Método de detecção	Contexto hospitalar	Taxa de mortalidade, % (n/N)	Desfecho principal	Pontuação na NOS
Chalmers et al. <sup>(11)</sup>	2009	Reino Unido	314	61 [42-73]	P	PAC	N/A	0-0,5 mg/L	Na admissão	N/A	ELISA	Hospital-escola	7,0 (22/314)	Mortalidade em 30 dias	5
Dai et al. <sup>(12)</sup>	2018	China	230	82 [74-87]	R	PAC com DPOC sem DPOC	2,0 µg/mL	N/A	N/A	N/A	N/A	Um hospital-escola terciário especializado e um hospital secundário	6,6 (19/290)	Mortalidade hospitalar	6
Milbrandt et al. <sup>(13)</sup>	2009	EUA	732	N/A	P	PAC	N/A	0-0,256 mg/L	Admissão no PS	Plasma	Imunoensaio de látex	Hospitais acadêmicos e comunitários	11,5 (84/732)	Mortalidade em 90 dias	7
Nastasijević Borovac et al. <sup>(8)</sup>	2014	Sérvia	129	64,8 ± 13,3	P	PAC	1,538 mg/L	N/A	Na admissão	Plasma	Método do látex quantitativo	Hospital-escola	10,1 (13/129)	Mortalidade hospitalar	4
Salluh et al. <sup>(6)</sup>	2011	Brasil	90	73,5 [57,7-83,0]	P	PAC grave	1,798 mg/L	N/A	Primeiro dia de admissão na UTI	N/A	Imunoturbidimetria	Hospital terciário	15,6 (14/90)	Mortalidade hospitalar	6
Shilon et al. <sup>(9)</sup>	2003	Israel	68	67,0 ± 20,8	P	PAC	N/A	0-0,375 mg/L	Na admissão	Plasma	Ensaio Dímero D Miniquant	Hospital de atenção primária	4,4 (3/68)	Mortalidade hospitalar	7
Smijders et al. <sup>(14)</sup>	2012	Países Baixos	147	63,1 ± 17,8	P	PAC	N/A	0-0,5 mg/L	Primeiro dia de admissão	Soro	ELISA	Um hospital-escola	5,4 (8/147)	Mortalidade em 30 dias	6
Xu et al. <sup>(7)</sup>	2017	China	126	62,5 ± 8,9	P	PAC	N/A	N/A	N/A	Soro	Imunoturbidimetria	Um hospital terciário	14,3 (18/126)	Mortalidade hospitalar	6

P: prospectivo; R: retrospectivo; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; e PAC: pneumonia adquirida na comunidade. <sup>a</sup>Valores expressos como mediana [IIQ] ou média ± dp, exceto onde indicado.



**Figura 2.** Meta-análise e gráfico de floresta dos níveis de dímero D em sobreviventes e não sobreviventes.

de dímero D no sangue apresentaram altíssima sensibilidade e baixíssima especificidade.

A mortalidade por PAC de pacientes hospitalizados foi estimada entre 6% e 20%,<sup>(15)</sup> com grande variação dependendo do contexto de atendimento, da gravidade da doença e do período de acompanhamento. Em nosso estudo, a mortalidade por PAC combinada foi de 10% (IC95%: 0,08-0,14), basicamente consistente com os resultados anteriores.

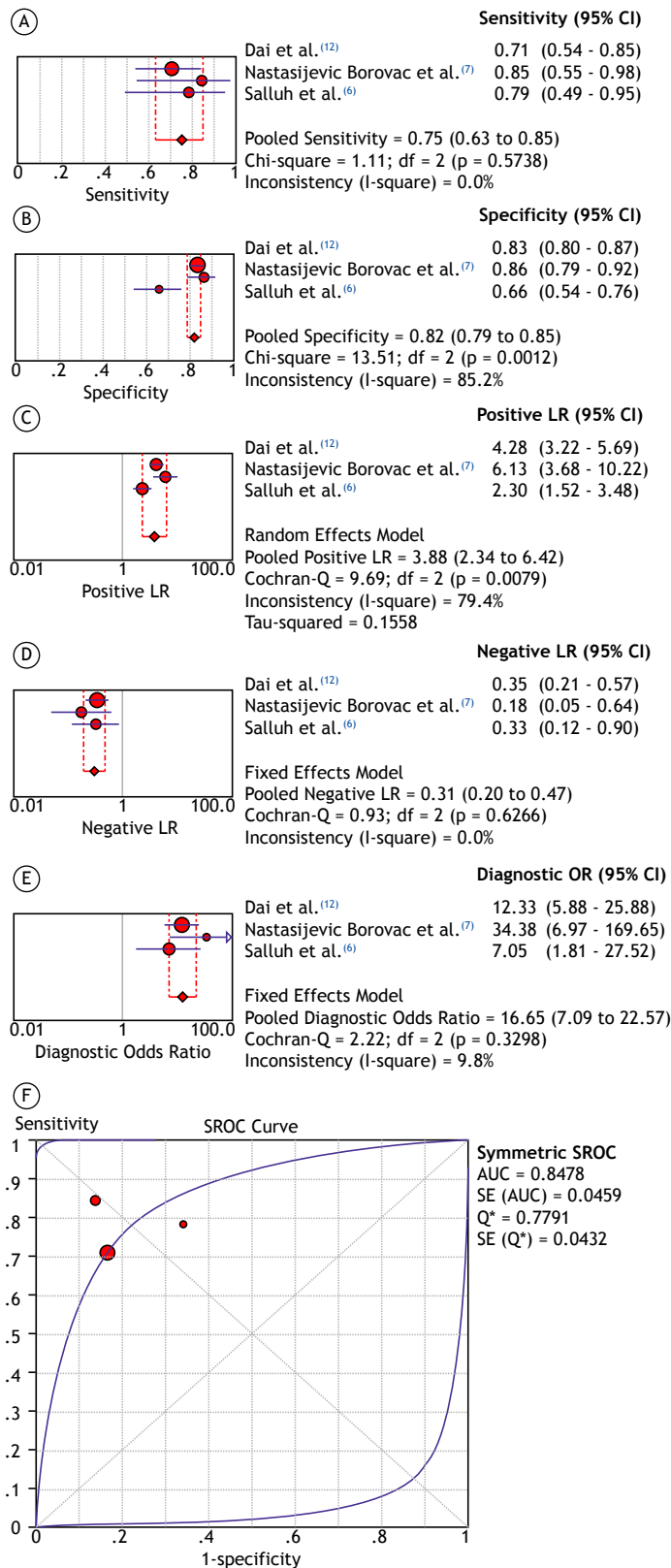
O dímero D inclui múltiplos fragmentos de peptídeos específicos, produzidos pela degradação da fibrina reticulada. É comumente utilizado para o diagnóstico de embolia pulmonar. As respostas pró-coagulantes do paciente estão intimamente associadas à reação inflamatória à infecção.<sup>(16)</sup> Um estudo<sup>(17)</sup> que recrutou 684 pacientes de PS com infecção ou sepse, 19% dos quais diagnosticados com PAC, revelou que níveis elevados de dímero D estavam relacionados à mortalidade em 28 dias. Além disso, foi relatado que a sepse induziu uma pontuação de coagulopatia > 4 e elevação dos níveis de dímero D (mais de seis vezes o valor de referência), o que foi associado a pior prognóstico de COVID-19 grave.<sup>(18)</sup> Ademais, outro estudo sugeriu que o aumento dos níveis de dímero D é a alteração mais significativa dos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19 grave, e valores progressivamente crescentes podem ser utilizados como parâmetro prognóstico de pior desfecho.<sup>(19)</sup> Os níveis de dímero D podem ser extremamente úteis para identificar pacientes que poderiam ser potenciais alvos de intervenções terapêuticas destinadas a resolver distúrbios de coagulação, como heparina ou proteína C ativada recombinante. Nossos dados combinados mostraram que os não sobreviventes de PAC apresentaram maiores níveis de dímero D do que os sobreviventes de PAC, o que sugeriu que níveis elevados de dímero D podem estar relacionados a maior risco de morte em pacientes com PAC.

As ferramentas mais utilizadas para a avaliação inicial da PAC são o CURB-65 e o PSI. A utilização do PSI aumentou a proporção de pacientes de baixo risco que foram tratados ambulatorialmente com segurança.<sup>(3)</sup> Nossa meta-análise constatou que valores de dímero D dentro da faixa de normalidade podem ajudar a identificar pacientes com PAC de baixo risco. Os modelos prognósticos do PSI e do CURB-65

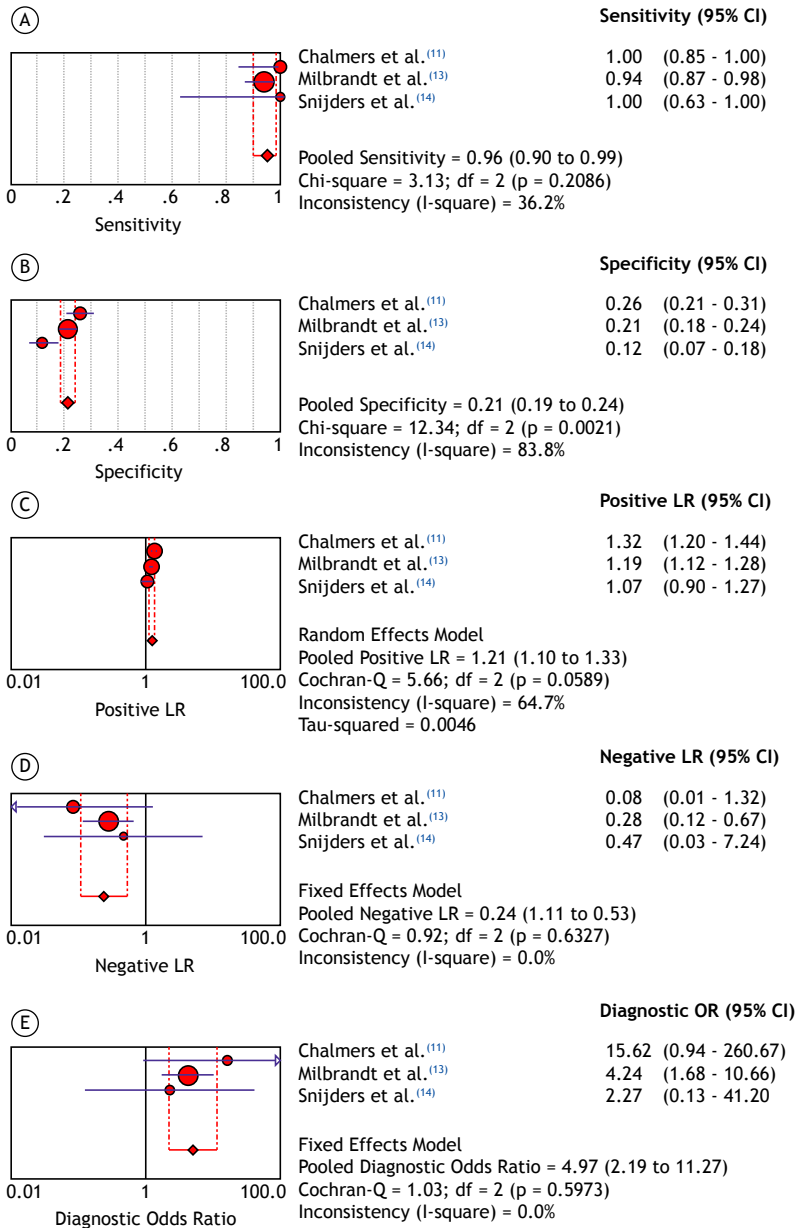
foram aplicados a pacientes imunocompetentes com pneumonia, desde o diagnóstico, para a predição de mortalidade em 30 dias.<sup>(3)</sup> Uma meta-análise<sup>(20)</sup> constatou que a ASC da curva sROC do PSI foi de 0,81 (ep = 0,008) para a predição de mortalidade por PAC e que a taxa de mortalidade cumulativa foi de 8,3%. O presente estudo combinou o melhor valor de corte de dímero D e mostrou que a ASC foi boa (ASC = 0,848; ep = 0,046).

Foi relatado que a detecção de níveis de dímero D em pacientes com PAC pode afetar os procedimentos de diagnóstico de tromboembolismo venoso (TEV) e pode até causar a utilização de testes desnecessários e caros.<sup>(21)</sup> No entanto, quando o TEV é excluído, o dímero D apresenta muito mais significância na avaliação clínica abrangente.<sup>(22,23)</sup> Níveis elevados de dímero D podem lembrar o clínico de avaliar o risco de TEV nesses pacientes. Portanto, a adição do teste de dímero D ao algoritmo de diagnóstico tem o potencial de tornar o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes ambulatoriais mais conveniente e econômico. No entanto, pacientes com níveis de dímero D superiores aos níveis de referência não são avaliados sistematicamente para detecção da presença ou não de TEV. Isso significa que o TEV não detectado pode causar mortalidade por PAC.<sup>(21)</sup> Por outro lado, como a TVP não pode ser diagnosticada apenas pela avaliação clínica, quando os pacientes apresentam níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade, a TVP pode ser excluída.<sup>(24)</sup> Portanto, níveis “normais” de dímero D poderiam ser utilizados para prever o prognóstico da PAC, sem serem afetados pela TVP. No presente estudo, a RV- combinada do nível “normal” de dímero D foi de 0,24 (IC95%: 0,11-0,53), a qual foi semelhante à da pontuação de 0-1 no CURB-65 (RV- = 0,21 [IC95%: 0,15-0,30]) em um estudo anterior,<sup>(20)</sup> indicando que níveis de dímero D dentro da faixa de normalidade são úteis para identificar pacientes com PAC com baixo risco de mortalidade.

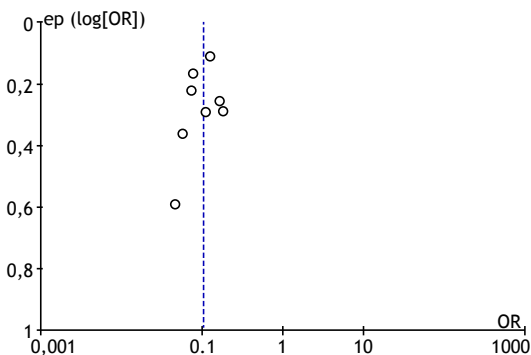
A heterogeneidade entre os estudos foi significativa para algumas variáveis. Diferentes métodos de teste de dímero D, a coleta de amostras de sangue, a gravidade da PAC e a distribuição por idade podem causar heterogeneidade óbvia. Portanto, aplicou-se o modelo de efeitos aleatórios aos dados combinados,



**Figura 3.** Melhores valores de corte de dímero D para predição de mortalidade. Gráfico de floresta e meta-análise da sensibilidade, em A; especificidade, em B; razão de verossimilhança (RV) positiva, em C; RV negativa, em D; odds ratio diagnóstica, em E; e curva summary ROC, em F.



**Figura 4.** Valores de dímero D normais para predição de mortalidade. Gráfico de floresta e meta-análise da sensibilidade, em A; especificidade, em B; razão de verossimilhança (RV) positiva, em C; RV negativa, em D; e odds ratio diagnóstica, em E.



**Figura 5.** Gráfico de funil do viés de publicação.

o que poderia reduzir o efeito da heterogeneidade, mas não eliminá-lo.

Embora nosso estudo não possa provar que os níveis de dímero D podem ser utilizados como biomarcador único substituindo os escores clássicos e bem validados, o dímero D pode ser rapidamente quantificado, e a utilização de níveis de dímero D juntamente com o PSI pode ajudar na predição de mortalidade por PAC, melhorando o tratamento e manejo da doença de forma mais precisa e científica.

No presente estudo, houve várias limitações. Em primeiro lugar, a principal limitação foi que a qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise era em

geral baixa, sendo as pontuações de comparabilidade de todos iguais a zero, e nenhum forneceu informações sobre métodos de cegamento. Em segundo lugar, houve alta heterogeneidade entre os estudos e, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Em terceiro lugar, embolia pulmonar ou tromboembolismo pulmonar não foram listados como critério de exclusão em 5 dos estudos.<sup>(6,9,12-14)</sup> Em quarto lugar, a maioria dos estudos foi realizada em um único centro, o que pode ter causado viés de admissão ou seleção. Por último, mas não menos importante, o pequeno tamanho da amostra e o pequeno número de estudos reduziram a aplicabilidade desta meta-análise. No entanto, foram utilizadas múltiplas estratégias para a seleção dos estudos, e foram adotados critérios rígidos para a avaliação da qualidade metodológica. Os estudos incluídos na análise foram realizados em sete países de diferentes continentes, reduzindo o viés de publicação. Portanto, nossos resultados podem ser considerados confiáveis.

Em conclusão, como biomarcador, o dímero D no sangue pode ser útil para a avaliação inicial do risco de mortalidade de pacientes com PAC, especialmente para identificar pacientes com baixo risco de morte quando os níveis de dímero D estão dentro da faixa de normalidade. No entanto, ainda serão necessários estudos prospectivos bem desenhados para explorar o valor dos níveis de dímero D no sangue para predição de mortalidade por PAC em diferentes contextos clínicos no futuro.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

CY: concepção e desenho do estudo; coleta dos dados; análise e interpretação dos dados; redação e revisão do manuscrito; e aprovação da versão final. HHZ, JH e QYZ: coleta dos dados; análise e interpretação dos dados; e aprovação da versão final. KL: concepção e desenho do estudo; revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual; e aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

- McLaughlin JM, Khan FL, Thoburn EA, Isturiz RE, Swerdlow DL. Rates of hospitalization for community-acquired pneumonia among US adults: A systematic review. *Vaccine*. 2020;38(4):741-751. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.101>
- 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 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72. <https://doi.org/10.1086/511159>
- Metlay JP, Waterer G, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Khan F, Owens MB, Restrepo M, Povoia P, Martin-Loeches I. Tools for outcome prediction in patients with community acquired pneumonia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(2):201-211. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1268051>
- Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2016;72(3):273-282. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.01.002>
- Salluh JIF, Rabello LSCF, Rosolem MM, Soares M, Bozza FA, Verdeal JCR, et al. The impact of coagulation parameters on the outcomes of patients with severe community-acquired pneumonia requiring intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2011;26(5):496-501.
- Nastasijević Borovac D, Radjenović Petković T, Pejić T, Stanković I, Janković I, Ćirić Z, Rancić M. Role of D-dimer in predicting mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Med Glas (Zenica)*. 2014;11(1):37-43. PMID: 24496339.
- Xu YJ, Shen GZ, Shen JY, Sun WM, Chen SL. Value of serum PCT, D-D, and NT-proBNP in evaluation of illness condition of patients with community-acquired pulmonary infection [Article in Chinese]. *Chin J Nosocomiol*. 2017;27:2972-2975. <https://doi.org/10.11816/cn.ni.2017-170386>
- Shilon Y, Shitrit AB, Rudensky B, Yinnon AM, Margalit M, Sulkes J, et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14(8):745-748. <https://doi.org/10.1097/00001721-200312000-00009>
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
- Chalmers JD, Singanayagam A, Scally C, Hill AT. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2009;53(5):633-638. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.022>
- Dai RX, Kong QH, Mao B, Xu W, Tao RJ, Wang XR, et al. The mortality risk factor of community acquired pneumonia patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0587-7>
- Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009;15(11-12):438-445. <https://doi.org/10.2119/molmed.2009.00091>
- Snijders D, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, van der Werf TS, Boersma WG. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2012;23(5):436-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.10.019>
- Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. *Adv Ther*. 2020;37(4):1302-1318. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01248-7>
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodríguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103083441001>
- Rodolo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1991-1999. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.033>
- Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martín AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100742>
- Miesbach W, Makris M. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620938149. <https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
- Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010;65(10):878-883. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133280>
- Mclvor RA. Plasma d-dimer for outcome assessment in patients with CAP: not a replacement for PSI. *Chest*. 2004;126(4):1015-1016. <https://doi.org/10.1378/chest.126.4.1015>
- Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv*. 2018;2(22):3226-3256. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024828>
- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet*. 2021;398(10294):64-77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1227-1235. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153>