



Brasília, DF | Dezembro de 2025

## Relatório de Recomendação

### PROCEDIMENTO

**Teste imunoenzimático para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos**

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório – Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia – NATS/INC**

Ana Helena Silva Santos

Bianca Rosa Leite

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Katia Marie Senna

Lenyslaine Frossard

Marisa da Silva Santos

Quenia Dias

Taricone de Souza Mateus

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aíla Coelho do Carmo

#### **Perspectiva do Paciente - CITEC/DGITS/SCTIE/MS**

Clarice Moreira Portugal

Nayra Thamires Alves Ramos

Andrea Brígida de Souza

#### **Revisão - CGATS/DGITS/SCTIE/MS**

Denis Satoshi Komoda

Cecília Menezes Farinasso

#### **Coordenação - CGATS/DGITS/SCTIE/MS**

Annemerli Livinalli

Luciana Costa Xavier

#### **Supervisão - DGITS/SCTIE/MS**

Clementina Corah Lucas Prado

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

## Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente

por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

# Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## TABELA

<b>Tabela 1.</b> Resultados agrupados dos estudos incluídos para aspergilose invasiva comprovada ou provável com amostras de lavado broncoalveolar .....	24
<b>Tabela 2.</b> Resultados agrupados dos estudos incluídos para aspergilose invasiva comprovada ou provável ....	25
<b>Tabela 3.</b> Características das revisões sistemáticas incluídas na análise do teste de detecção de galactomanana do tipo ELISA.....	30
<b>Tabela 4.</b> Resultados da análise de custo-efetividade do teste galactomanana no lavado broncoalveolar ou soro, em combinação ou não com a cultura, em comparação à cultura isoladamente.....	43
<b>Tabela 5.</b> Parâmetros, valores e fontes utilizadas na análise do impacto orçamentário .....	48
<b>Tabela 6.</b> Estimativa do impacto orçamentário do cenário com teste galactomanana valor de corte 1,0 no lavado broncoalveolar em relação ao cenário atual.....	48
<b>Tabela 7.</b> Estimativa do impacto orçamentário do cenário com teste galactomanana valor de corte 1,0 no soro em relação ao cenário atual .....	49
<b>Tabela 8.</b> Estimativa do impacto orçamentário em cada estratégia dos testes galactomanana em relação ao cenário atual .....	49

## QUADRO

<b>Quadro 1.</b> Critérios para o diagnóstico de doença fúngica invasiva com base nas definições do EORTC/MSG 2020 .....	14
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia .....	18
<b>Quadro 3.</b> Busca de preços públicos no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde .....	20
<b>Quadro 4.</b> Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) .....	21
<b>Quadro 5.</b> Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE no estudo de Morrissey et al., 2013 .....	36
<b>Quadro 6.</b> Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE no estudo de Tan et al., 2011 .....	37
<b>Quadro 7.</b> Estratégia de busca nas bases de dados para acurácia do teste .....	71
<b>Quadro 8.</b> Estratégia de busca nas bases de dados para outros desfechos .....	72

## FIGURA

<b>Figura 1.</b> Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas selecionadas para análise .....	34
<b>Figura 2.</b> Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com análise por intenção de tratar ....	35
<b>Figura 3.</b> Eventos adversos ao voriconazol .....	38
<b>Figura 4.</b> Letalidade aplicada de acordo com o grupo do paciente .....	42
<b>Figura 5.</b> Análise de sensibilidade determinística do teste de galactomanana associado a cultura para lavado broncoalveolar.....	44
<b>Figura 6.</b> Análise de sensibilidade determinística do teste de galactomanana associado a cultura para soro...	45
<b>Figura 7.</b> Análise de sensibilidade probabilística utilizando lavado broncoalveolar .....	46
<b>Figura 8.</b> Análise de sensibilidade probabilística utilizando soro .....	46

# Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>2. CONFLITO DE INTERESSES .....</b>	<b>9</b>
<b>3. RESUMO EXECUTIVO .....</b>	<b>10</b>
<b>4. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
<b>6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....</b>	<b>21</b>
<b>7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....</b>	<b>40</b>
<b>8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....</b>	<b>50</b>
<b>9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....</b>	<b>51</b>
<b>10. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....</b>	<b>54</b>
<b>11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>55</b>
<b>12. DISCUSSÃO NA DELIBERAÇÃO PRELIMINAR .....</b>	<b>56</b>
<b>13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....</b>	<b>56</b>
<b>14. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>62</b>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de evidências científicas sobre o desempenho do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, para avaliação da sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda é originária da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVSA/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados por pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a acurácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste, na perspectiva do SUS.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus*.

**Indicação:** Diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos.

**Demandante:** Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde – SVSA/MS.

**Introdução:** A aspergilose é uma micose oportunista causada por fungos do gênero *Aspergillus* com incidência variando de 5% a até mais de 20% nos grupos de alto risco. Os sinais e sintomas são inespecíficos e podem não se manifestar até que a doença se torne muito grave. A aspergilose é uma grande causa de letalidade especialmente em transplantados e o diagnóstico rápido representa potencialmente um melhor prognóstico frente ao início precoce do tratamento antifúngico.

**Perguntas de Pesquisa:** O teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* é acurado e custo-efetivo para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, sob a perspectiva do SUS?

**Evidências Clínicas:** Foram selecionadas onze revisões sistemáticas para discussão de acurácia e dois ensaios clínicos randomizados para análise de desfechos clínicos como mortalidade e necessidade de tratamento empírico antifúngico nos pacientes. A acurácia foi avaliada pela sensibilidade e especificidade do teste do tipo ELISA para detecção da galactomanana. Os testes apresentados nos estudos foram realizados com variações do tipo de amostra, variações no ponto de corte de positividade e com diferentes populações de alto risco para aspergilose. Os resultados sumarizados considerados de melhor qualidade foram os apresentados em duas revisões sistemáticas do grupo Cochrane, uma para testes em soro e outra para lavado broncoalveolar. Quando a amostra utilizada foi o lavado broncoalveolar, a sensibilidade para os pontos de corte de densidade óptica de 0,5 e 1,0 foram de 0,88 e 0,78 e a especificidade 0,81 e 0,93, respectivamente. Quando a amostra foi de soro, a sensibilidade para os pontos de corte de 0,5, 1,0 e 1,5 foram de 0,78, 0,71 e 0,63 e a especificidade foi de 0,85, 0,90 e 0,93, respectivamente. Em relação a desfechos clínicos, a estratégia de diagnóstico com biomarcadores como a galactomanana ajudou a melhorar a diferenciação entre pacientes com e sem aspergilose, e assim melhorar a tomada de decisão terapêutica. O diagnóstico também evitou que pacientes iniciassem inadequadamente o tratamento empírico com antifúngicos. Os ensaios não puderam ser metanalisados e não apresentavam poder para detectar diferença em óbitos.

**Avaliação Econômica:** O modelo escolhido para a análise foi um modelo de Markov e o desfecho foram anos de vida ganhos. Os testes de galactomanana, em todas as simulações, apresentaram um incremento nos anos de vida ganhos e nos custos, quando comparado à estratégia atualmente disponível no SUS (cultura com amostra de lavado broncoalveolar). Todas as estratégias foram consideradas custo-efetivas com valores de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) inferiores a R\$ 4.000,00 por ano de vida ganho. O menor valor de RCEI foi observado para o teste “galactomanana 1,0 e cultura” utilizando lavado broncoalveolar (R\$ 1.641,75) e o maior (R\$ 3.796,93) para o teste “galactomanana 0,5” utilizando soro.

**Análise de Impacto Orçamentário:** A estimativa do impacto orçamentário foi realizada avaliando cada uma das estratégias com o uso do teste de galactomanana. Para cada estratégia diagnóstica, o incremento de gastos foi calculado em relação à estratégia atual, que variou entre R\$ 727 mil e R\$ 1,56 milhão de reais no horizonte de cinco anos.

**Recomendações Internacionais:** Não foram encontrados posicionamentos em relação à incorporação desse tipo de teste nas diversas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde. Apenas o NICE apresentou dados acerca da aspergilose pulmonar associada a covid-19, os quais foram citados os testes de cultura, galactomanana, PCR e de 1-3-  $\beta$ -D-Glucana como testes recomendados. A Sociedade Americana de

Doenças Infecciosas em suas diretrizes de 2016 considerou que o teste de galactomanana no soro e no lavado broncoalveolar é recomendado como um marcador preciso para o diagnóstico da aspergilose invasiva em pacientes adultos e pediátricos.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico:** Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, não foram identificadas tecnologias para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos no horizonte tecnológico que atendessem aos critérios de elegibilidade.

**Considerações Finais:** O teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* auxilia no diagnóstico precoce de aspergilose invasiva, reduzindo o número de falsos-positivos, evitando tratamentos desnecessários dos pacientes e um custo adicional ao sistema. Ao considerar a alta mortalidade associada ao início tardio do tratamento, o teste apresenta-se como opção custo-efetiva para o SUS.

**Perspectiva do paciente:** A Chamada Pública nº 64/2025, aberta de 14 a 23 de julho de 2025, não recebeu inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa, mas não identificou um representante para o tema. Assim, não houve participação.

**Discussão do Comitê na apreciação inicial:** Foram discutidos pontos como a detecção precoce da infecção por aspergilose e o tratamento antibiótico dirigido, a consequente redução de tratamentos empíricos, o RCEI abaixo do limiar, e o impacto orçamentário que chega ao máximo em R\$ 1,5 milhões em 5 anos. Não restaram dúvidas ou questões para serem resolvidas na deliberação final.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 147º Reunião Ordinária, realizada no dia 12 de dezembro de 2025, deliberaram, por unanimidade, a recomendação preliminar favorável à incorporação do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos. Para esta decisão foram consideradas o potencial da tecnologia não induzir resistência pelo uso empírico de medicamentos, a gravidade da aspergilose caso não tratada rapidamente, a fácil implementação do teste no sistema, a custo-efetividade, o baixo impacto orçamentário e a garantia de acesso em doença negligenciada.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A aspergilose é uma infecção oportunista causada por fungos do gênero *Aspergillus* e apenas algumas de suas espécies causam doenças em humanos, sendo a principal causadora a *Aspergillus fumigatus* (1). A infecção é iniciada pela via aérea, por meio da inalação de esporos suspensos no ar que se depositam principalmente no pulmão e no cérebro (2).

A capacidade do aspergilose evoluir para uma aspergilose invasiva depende de um equilíbrio entre a exposição e as defesas do hospedeiro. A infecção mal controlada pode se estender para estruturas mediastinais e da parede torácica e a disseminação hematogênica possibilita que a infecção atinja qualquer órgão (3). A aspergilose invasiva é uma infecção fúngica grave que causa alta morbidade e mortalidade entre pacientes imunocomprometidos, majoritariamente os pacientes portadores de neoplasias hematológicas e transplantados (4).

A incidência da aspergilose varia de 5% a mais de 20% em grupos de alto risco, podendo subir até mais de 40% em alguns centros, e a taxa de mortalidade é alta (5). Foi observada uma letalidade da infecção de 41% (9/22) entre pacientes que iniciaram o tratamento logo no início da doença, e de 90% (9/10) após 10 dias do início (6). A mortalidade elevada da doença é atribuída em parte aos atrasos no diagnóstico e tratamento frente a sinais e sintomas inespecíficos, que podem não se apresentar até que a doença alcance um nível avançado ou disseminado (1,5,7).

O ataque do *Aspergillus* no tecido pulmonar é conhecido como Aspergilose Pulmonar Invasiva (API). No período da pandemia, a API foi mais frequentemente encontrada em pacientes críticos de unidades de terapia intensiva (UTI) com covid-19, sendo definida como aspergilose pulmonar associada a covid-19 (CAPA, do inglês *COVID-19 associated pulmonary aspergillosis*) que apresenta elevada taxa de mortalidade (7,8). O uso prolongado de esteroides em altas doses, associado à ventilação mecânica, tem sido o principal fator de risco para a CAPA (9–11).

### 4.2 Diagnóstico

O diagnóstico de aspergilose invasiva é desafiador devido à baixa sensibilidade da cultura e da histopatologia, que são considerados os testes laboratoriais “padrão ouro” para evidência de doença invasiva (3). A falta de culturas positivas no sangue ou nos tecidos atrasa o diagnóstico da infecção. Nestes casos, há a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

necessidade de procedimentos invasivos como biópsia de tecidos para esse diagnóstico, mas são contraindicados para alguns pacientes críticos ou imunocomprometidos, pois podem causar hemorragia ou outras complicações (4,12). A capacidade diagnóstica destes testes micológicos para pacientes não hematológicos e em pacientes pediátricos ainda é incerta (13).

A Organização Mundial da Saúde reconhece o *Aspergillus fumigatus* como um fungo de prioridade crítica, enfatizando a importância de fortalecer pesquisas e estratégias de desenvolvimento para apoiar ações de saúde pública (14).

#### 4.2.1 Critérios de diagnóstico

A grande maioria dos estudos utiliza os critérios padronizados para diagnóstico de doenças fúngicas criado pelo Consórcio de Educação e Pesquisa do Grupo de Cooperação de Infecções Fúngicas Invasivas, da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer e pelo Grupo de Estudos de Micoses (EORTC/MSGERC, do inglês *European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium*).

Esses critérios do EORTC/MSG foram criados em 2002 com o objetivo de padronizar as definições de doenças fúngicas e fortalecer a consistência e reprodutibilidade dos estudos clínicos (15). Em 2008 e 2020, houve modificações dos critérios em virtude dos novos avanços na tecnologia de diagnóstico (16,17). Fatores clínicos, micológicos e do hospedeiro compõem uma combinação de evidências multidisciplinares que classificam os pacientes em: “comprovada”, “provável” ou “possível” aspergilose invasiva, como podem ser observadas no Quadro 1. No Apêndice 1, são descritos mais pormenorizadamente os critérios baseados na atualização do documento de 2020.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

**Quadro 1.** Critérios para o diagnóstico de doença fúngica invasiva com base nas definições do EORTC/MSG 2020

Critério	Comprovado	Provável *	Possível
<b>Fatores do hospedeiro</b>	Não requerido	Pelo menos um fator	Pelo menos um fator
<b>Fatores clínicos</b>	Não requerido	Presença de pelo menos um sinal na TC: - Lesão densa, bem circunscrita com ou sem sinal de halo - Sinal crescente de ar - Imagem de cavidade - Consolidação em cunha e consolidado segmentar ou no lobo	Presença de pelo menos um sinal na TC: - Lesão densa, bem circunscrita com ou sem sinal de halo - Sinal crescente de ar - Imagem de cavidade - Consolidação em cunha e consolidado segmentar ou no lobo
<b>Fatores micológicos</b>	Evidência histopatológica ou citopatológica de invasão ou dano do tecido pulmonar demonstrando hifas em amostras de aspiração por agulha, biópsia ou autópsia <u>OU</u> Cultura positiva para espécies de <i>Aspergillus</i> obtida por procedimento estéril de local normalmente estéril e anormal clinicamente ou radiologicamente, consistente com processo infeccioso, excluindo LBA, seio paranasal ou urina <u>OU</u> Hemocultura positiva para fungo no contexto de um processo de doença infecciosa compatível <u>OU</u> Amplificação de DNA fúngico por PCR	Detecção microscópica de elementos fúngicos no escarro, LBA, escova brônquica ou aspirado sinusal <u>OU</u> Resultado de cultura positivo de espécies de <i>Aspergillus</i> cultivadas a partir de espécimes de escarro, LBA, escova brônquica ou aspirado sinusal <u>OU</u> Antígeno de galactomanana detectado no plasma, soro, LBA ou LCR <u>OU</u> DNA <i>Aspergillus</i> detectado no PCR por meio de plasma, soro ou LBA	Nenhum

TC: Tomografia computadorizada; LBA: lavado broncoalveolar; LCR: líquido cefalorraquidiano

\*A doença fúngica invasiva provável foi proposta apenas para pacientes imunocomprometidos e requer a presença de um fator do hospedeiro, uma característica clínica e evidências micológicas.

Fonte: Adaptado de Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020 Sep 12;71(6):1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008. PMID: 31802125; PMCID: PMC7486838.

#### 4.2.2 Testes diagnósticos

Alguns biomarcadores diagnósticos são avaliados como uma alternativa aos testes padronizados, dos quais os principais são galactomanana, o 1-3-β-D-Glucana, o próprio DNA de *Aspergillus* pela técnica de Reação em Cadeia Polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), e o ensaio de fluxo lateral (3,18). Esses testes podem ser realizados em amostras de sangue, lavado broncoalveolar (LBA), líquido cefalorraquidiano ou em biópsias de tecidos (13). Culturas de amostras respiratórias (escarro ou LBA) têm sensibilidade próxima de 50% em lesões pulmonares focais, podendo diminuir mesmo em pacientes não hematológicos (5). Entretanto, a sensibilidade do teste diagnóstico de cultura para aspergilose utilizando amostra de soro é extremamente baixa e, na prática clínica, não tem utilidade diagnóstica para aspergilose invasiva (19).

A galactomanana é um polissacarídeo termoestável e hidrossolúvel presente na parede celular do *Aspergillus*, que é secretado pelo fungo durante a sua fase de crescimento. Ela é liberada na corrente sanguínea durante o crescimento das hifas, e é considerada há anos como o melhor biomarcador para aspergilose (10,20,21). A galactomanana pode ser detectada no soro e LBA até uma semana antes do surgimento de sinais ou sintomas de API.

Os testes comerciais disponíveis para a detecção da galactomanana são do tipo ensaio imunoenzimático do tipo sanduíche (ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), que pode ser utilizado em amostras de soro, LBA, líquido pleural e urina (9). Os resultados do teste são apresentados em um índice de densidade óptica (DO), utilizando um ponto de corte para positividade que, na maioria dos estudos, varia de 0,5 a 1,0 (22,23). Essa variação do ponto de corte tende a alterar a acurácia do teste, pois quando pontos de corte mais altos são utilizados, a sensibilidade tende a reduzir e a especificidade aumentar.

Além do ponto de corte, a diferença na amostra (soro ou LBA) ou o número de testes realizados (alguns estudos recomendam que o diagnóstico seja confirmado apenas com dois resultados positivos) também influenciam na acurácia do teste (24). Resultados do LBA estão associados a maior acurácia, quando comparado ao uso do soro como amostra, principalmente por causa de uma maior sensibilidade (25). Destaca-se que, em pacientes nos quais a API se desenvolve durante a corticoterapia, a galactomanana tem menor chance de atingir a corrente sanguínea e ser detectado no soro, pois as lesões apresentam carga fúngica baixa e a inflamação é crônica (9,26). Além disso, a testagem da galactomanana é utilizada como marcador para acompanhar a eficácia do tratamento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

#### 4.3 Tratamento

O tratamento da aspergilose invasiva é muitas vezes empírico e baseado em um alto índice de suspeição em pacientes que apresentam fatores de risco para a doença, combinando sinais e sintomas clínicos muitas vezes inespecíficos ou achados de tomografia computadorizada. Inevitavelmente, isso provoca o uso excessivo de agentes antifúngicos de amplo espectro com eventos adversos associados (27). Portanto, um teste laboratorial que forneça resultados mais rápidos e que seja mais acurado do que a cultura na detecção de espécies de *Aspergillus* facilitaria o diagnóstico precoce, e, potencialmente, aumentaria a sobrevida (3) e reduziria eventos adversos (28).

Uma abordagem alternativa para esse uso empírico de antifúngicos tem sido utilizada com o nome de terapia antifúngica preemptiva. A estratégia é dependente de pelo menos um diagnóstico positivo, observado em algum teste como o biomarcador galactomanana, para que o tratamento seja iniciado. A abordagem tende a reduzir o uso empírico de antifúngicos diminuindo os riscos e eventos adversos para os pacientes (29).

O tratamento antifúngico contra aspergilose invasiva é composto por três classes de medicamentos: polienois, azólicos e equinocandinas e, em alguns casos, como na doença necrosante crônica, é necessária a realização de procedimentos cirúrgicos para remoção de tecido necrótico como terapia adjuvante (30,31). A escolha da abordagem terapêutica apropriada varia de acordo com o estado imunológico do hospedeiro, a função renal e hepática, o uso de terapias anteriores e o risco de resistência às drogas utilizadas. Quando o diagnóstico de aspergilose invasiva está estabelecido, preconiza-se a monoterapia com voriconazol. Nos casos graves de aspergilose invasiva, o voriconazol pode ser associado a uma equinocandina (30,32,33).

O tratamento para aqueles que estão com suspeita de aspergilose invasiva, mas sem confirmação do *Aspergillus*, deve ser feito empiricamente com formulação lipídica de anfotericina B, principalmente se houver uso recente de voriconazol. O uso dessa formulação se justifica, já que fungos Mucorales são resistentes ao voriconazol, enquanto a formulação lipídica de anfotericina B tem atividade antifúngica para os dois organismos (34,35). Se o diagnóstico de aspergilose invasiva for confirmado, o esquema empírico deve ser substituído pelo voriconazol ou com associação a equinocandina. Este fato destaca a importância da identificação laboratorial do fungo, uma vez que modifica o tratamento por um antifúngico mais específico, menos tóxico e com disponibilidade para uso oral.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A tecnologia em questão é um teste imunoenzimático semiquantitativo tipo sanduíche - ELISA - em microplaca para a detecção do antígeno galactomanana *Aspergillus* em amostras de soro humano e em amostras de LBA. O teste, quando utilizado em conjunto com outros procedimentos de diagnóstico pode ser utilizado como auxiliar no diagnóstico de aspergilose invasiva, incluindo a pulmonar. Ele também pode ser utilizado na monitorização da eficácia do tratamento antifúngico, considerando a evolução do índice de galactomanana. O resultado pode ser obtido em poucas horas, ao passo que a cultura do *Aspergillus* dura de 3 a 7 dias (3).

Este teste utiliza anticorpos monoclonais EB-A2 de rato que são direcionados contra as cadeias laterais antigênicas (1→5)- $\beta$ -D-galactofuranosidio da molécula de galactomanana de *Aspergillus* (3). As amostras de soro e de LBA são processadas com tratamento térmico e, junto ao conjugado, são incubadas nos poços revestidos com anticorpos monoclonais. Na presença de galactomanana, forma-se o complexo anticorpo monoclonal-galactomanana – anticorpo monoclonal/peroxidase.

As tiras são lavadas para remover todo o material não ligado e em seguida é adicionado o substrato, que irá reagir com os complexos ligados no poço, dando origem a uma reação de cor azul. A reação enzimática é interrompida ao adicionar ácido, mudando a cor de azul para amarelo. A absorbância (densidade óptica) de amostras e controles é determinada com um espectrofotômetro ajustado no comprimento de onda de 450 e 620/630 nm.

A presença ou ausência de galactomanana de *Aspergillus* na amostra testada é determinada pelo cálculo de um índice para cada amostra do paciente. O ponto de corte da DO recomendado pelo fabricante é entre 0,3 e 0,8. A razão entre o controle negativo e o controle de limiar recomendada pelo fabricante é  $\leq 0,5$ , e do controle positivo é  $\geq 2$  (3).

O Quadro 2, com a descrição das tecnologias, e as informações a seguir foram descritos nos manuais dos fabricantes (36,37) Os cuidados e precauções dos testes de detecção encontram-se no Apêndice 2.

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Testes de laboratório e patologia (Biologia molecular)
<b>Princípio do teste/método diagnóstico/ procedimento</b>	Ensaio imunossorvente ligado a enzimas em sanduíche (ELISA - <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> ) para a detecção de antígeno de galactomanana <i>Aspergillus</i> em soro humano e fluido de lavagem broncoalveolar (LBA), oferecendo uma referência de diagnóstico para a infecção por <i>Aspergillus</i> . O teste é semiquantitativo ou quantitativo ( <i>Aspergillus</i> Antígeno ELISA)
<b>Nome comercial</b>	Dynamiker <i>Aspergillus</i> Galactomannan Assay Platelia <i>Aspergillus</i> Ag <i>Aspergillus</i> Antígeno ELISA
<b>Apresentação</b>	<p><b>Dynamiker <i>Aspergillus</i> Galactomannan Assay</b></p> <p>R1 Tiras de Microtitulação 12 tiras quebráveis com 8 poços cada; revestido com anticorpos anti-galactomanana 1 placa / 12 x 8 poços</p> <p>R2 Controle negativo de soro Controle negativo de soro: - Soro humano liofilizado negativo para galactomanana - Negativo para anticorpos anti-HIV-1, antiHIV-2, anti-HCV e antígeno HBs 2 x 1.7mL</p> <p>R3 Controle de corte de soro Controle de corte de soro: - Soro humano liofilizado contendo galactomanana - Negativo para anticorpos anti-HIV-1, antiHIV-2, anti-HCV e antígeno HBs 2 x 1.7mL</p> <p>R4 Controle positivo de soro Controle positivo de soro: - Soro humano liofilizado contendo galactomanana - Negativo para anticorpos anti-HIV-1, antiHIV-2, anti-HCV e antígeno HBs 2 x 1.7mL</p> <p>R5 Conjugado Anticorpos anti-galactomanana, conjugados com HRP; Conservante: 0,01% de timerosal 1 x 12mL</p> <p>R6 Solução de Tratamento de Amostras Solução EDTA 1 x 12mL</p> <p>R7 Solução de Lavagem Concentrada (20 x) PBS e Tween 20, PH 7,0-7,4 Conservante: ProClin300 a 0,05% 1 x 12mL</p> <p>R8 Solução de Substrato Tetrametilbenzidina (TMB) 1 x 12mL</p> <p>R9 Solução de Paragem 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1 x 8mL</p> <p>M1 Selador de Placas Membrana adesiva da placa de microtitulação 3 folhas</p> <p><b>Platelia <i>Aspergillus</i> Ag</b></p> <p>R1 Microplaca 12 tiras de 8 poços revestidos com anticorpos monoclonais de rato antigalactomanana Número ID específico = 85 1 placa</p> <p>R2 Solução de lavagem concentrada (20x) Tampão Tris NaCl pH 7,4 Conservante: ProClin 300 -0,04% 1 frasco 70 ml</p> <p>R3 Soro de controle negativo Soro humano negativo para antígeno HB e anticorpos anti-HIV-1, anti-HIV-2 e anti-HCV Conservante: ProClin 300 - 0,3% 2 frascos 1,7 ml</p> <p>R4 Soro de controle de corte Soro humano com galactomanana e negativo para antígeno HB e anticorpos antiHIV-1, anti-HIV-2 e anti-HCV Conservante: ProClin 300 - 0,3% 2 frascos 1,7 ml</p> <p>R5 Soro de controle positivo Soro humano com galactomanana e negativo para antígeno HB e anticorpos antiHIV-1, anti-HIV-2 e anti-HCV Conservante: ProClin 300 - 0,3% 2 frascos 1,7 ml</p> <p>R6 Conjugado Anticorpo monoclonal de rato antigalactomanana/titulado com peroxidase Conservante: ProClin 300 - 0,3% 1 frasco 8 ml</p> <p>R7 Solução de tratamento de amostra Solução ácida de EDTA 1 frasco 13 ml Pronto a ser utilizado</p> <p>R9 Solução de cromogênio TMB Solução com &lt; 0,1% 3,3', 5,5' tetrametilbenzeno (TMB) e &lt;1,0%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 frasco 28 ml</p> <p>R10 Solução de Paragem Solução de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N) 1 frasco 28 ml</p> <p><b><i>Aspergillus</i> Antígeno ELISA</b></p> <p>Poços de microplaca anticorpos revestidos</p> <p>12 tiras de microplacas, cada uma contendo 8 poços destacáveis, pronto para uso</p> <p>Calibradores (6), prontos para uso</p> <p>Controles positivo e negativo</p> <p>Biotina - anticorpo anti galactomanoproteína marcado com biotina, pronto para uso</p> <p>Conjugado enzimático - estreptavidina marcada com peroxidase, pronta para uso</p> <p>Tampão de amostra, pronto para uso</p> <p>Tampão de lavagem 10x concentrado</p> <p>Solução de cromogênio/substrato TMB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pronto para uso</p> <p>Solução de parada</p> <p>Ácido sulfúrico 0.5M, pronto para uso</p>
<b>Fabricante</b>	ARGOSLAB DISTRIBUIDORA DE PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA (09.377.976/0001-52) BIO-RAD LABORATORIOS BRASIL LTDA (03.188.198/0001-77) EUROIMMUN BRASIL MEDICINA DIAGNOSTICA LTDA (93.741.726/0001-66)
<b>Registro na Anvisa</b>	80464810606, 80020690269 e 10338930278

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Indicação	Auxiliar e/ou confirmar o diagnóstico clínico de Aspergilose Invasiva
Parâmetro mensurado	Soro humano e fluido de LBA
Padrão ouro	Avaliação clínica, baseada nos critérios da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer e Grupo de Estudos de Micoses (EORTC/MSG, do inglês <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group</i> ). Avaliação laboratorial: histopatologia e cultura
Limite de detecção	Não descrito
Descrição do resultado	<p><b>Dynamiker Aspergillus Galactomannan Assay</b>  Índice sérico &lt; 0,5 ou Índice LBA &lt; 1,0  O índice sérico &lt; 0,5 ou o índice LBA &lt; 1,0 são considerados negativos para o antígeno galactomanana.  Índice sérico ≥ 0,5 ou Índice LBA ≥ 1,0  O índice sérico ≥ 0,5 ou o índice LBA ≥ 1,0 são considerados positivos para o antígeno galactomanana.</p> <p><b>Platelia Aspergillus Ag</b>  Os soros/fluido LBA com um índice &lt; 0,50 são considerados negativos quanto a antígeno galactomanana  Os soros/fluido LBA com um índice ≥ 0,50 são considerados positivos quanto a antígeno galactomanana.</p> <p><b>Aspergillus Antígeno ELISA</b>  Para o teste semiquantitativo, a razão da extinção do controle ou amostra do paciente sobre a extinção do calibrador 3:  Razão &lt;0,50: negativo / Razão ≥0,50: positivo</p>
Tempo para o resultado	<p><b>Dynamiker Aspergillus Galactomannan Assay</b>  Em torno de 3h30</p> <p><b>Platelia Aspergillus Ag</b>  Em torno de 3h</p> <p><b>Aspergillus Antígeno ELISA</b>  Em torno de 3h15</p>
Equipamento	<p><b>Dynamiker Aspergillus Galactomannan Assay</b>  8.1 ddH<sub>2</sub>O: para a diluição da solução concentrada de lavagem  8.2 Papel absorvente  8.3 Luvas descartáveis  8.4 Pontas de pipeta (200µL, 300µL, 1000µL)  8.5 Pipeta (1000µL, 10000µL)  8.6 Centrífuga (10.000 x g)  8.7 Tubos de centrífuga de polipropileno (0,6 ml ou 1,5 ml, vedados e herméticos)  8.8 Misturador vórtex  8.9 Banho de água ou bloco térmico  8.10 Incubadora  8.11 Lavadora de placas semiautomática (recomendada)  8.12 Leitor de microplacas com 450 nm e 620/630 nm</p> <p><b>Platelia Aspergillus Ag</b>  Leitor de microplacas equipado com filtros de 450 nm e 620/630 nm (não especificado em bula)</p> <p><b>Aspergillus Antígeno ELISA</b>  • Leitor de microplacas: comprimento de onda de 450 nm, faixa de comprimento de onda de referência de 620 nm a 650 nm  • Pipetas calibradas  • Centrífuga  • Ponteiras de polipropileno (PP)  • Pipeta de repetição: recomendada para pipetagem de biotina, conjugado enzimático, substrato e solução de parada  • Água destilada ou deionizada  • Agitador de microplacas: Agitador orbital (450 rpm)  • Cronômetro  • Tubos de vidro/tubos de plástico feitos de PP com tampa de rosca (por exemplo, tubos Sarstedt de 2 ml sem conservante): recomendado para preparação de amostras – Ver “Limitações do procedimento”</p>

- Banho-maria ou bloco de aquecimento: para preparação de amostras – Ver “Limitações do procedimento”
- Incubadora ou banho-maria: recomendado para aquecer o tampão de lavagem

**Fonte:** manuais dos fabricantes.

### 5.1 Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preços foi realizada no Portal de Compras do Governo Federal (38) foram encontradas compras realizadas do reagente para diagnóstico da galactomanana pelo método Elisa. Os preços encontrados e os referidos pregões eletrônicos estão descritos na Quadro 3. Outros preços pesquisados no Painel de Preços (39) pela SVSA também foram utilizados para ajudar a compor a análise de sensibilidade (Apêndice 5).

**Quadro 3.** Busca de preços públicos no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde

Teste	Apresentação	Valor praticado	Compra pública
Reagente para diagnóstico de galactomanana de <i>Aspergillus sp</i> , método ELISA.	Conjunto completo	R\$ 40,00	ARP 00129/2025 UASG 155021
		R\$ 49,46	ARP 00392/2025 UASG 92201
		R\$ 36,50	ARP 00504/2024 UASG 156654
		R\$ 24,00	ARP 90224/2024 UASG 092301
Média ponderada das compras públicas encontradas		R\$ 34,42	

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de acurácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, sob a perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 4), adaptado para testes de acurácia, contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação de estudos nas bases de dados.

**Quadro 4.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

<b>População</b>	Pacientes imunocomprometidos, adultos e crianças, que apresentem sintomas sugestivos de aspergilose invasiva e que se enquadrem em grupos de risco (pacientes imunocomprometidos).
<b>Intervenção (Teste índice)</b>	Teste imunoenzimático semiquantitativo tipo sanduíche (ELISA - <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i> ) para detecção do antígeno galactomanana de <i>Aspergillus</i> em amostras de soro e lavado broncoalveolar.
<b>Comparador (padrão de referência)</b>	Testes que considerem o diagnóstico baseado nos critérios da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer e do Grupo de Estudo de Micoses (EORTC/MSG)
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Medidas de acurácia, sensibilidade, especificidade, modificação de conduta clínica, mortalidade e eventos adversos do tratamento.
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálises e ensaios clínicos randomizados

**Pergunta:** “O teste imunoenzimático, do tipo ELISA, para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* é acurado e custo-efetivo, para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, sob a perspectiva do SUS?”

Duas buscas foram realizadas com diferentes intenções: a primeira para dados acurácia diagnóstica para o teste do tipo ELISA para detecção do galactomanana, e a segunda para análises de desfechos clínicos. As estratégias de busca foram adaptadas para as bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, Cochrane e LILACS e buscaram revisões sistemáticas com metanálises - para resultados de acurácia - e ensaios clínicos randomizados (ECR) - para desfechos clínicos -, sem restrição de data ou idioma. As estratégias de busca estão apresentadas no Apêndice 3.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Na busca para acurácia, foram recuperados 48 estudos que após exclusão por duplicatas, título e resumo foram selecionadas 16 revisões sistemáticas para leitura completa de texto. Os seguintes critérios de inclusão e exclusão foram aplicados:

**Critérios de inclusão:** revisões sistemáticas com metanálise que avaliassem testes do tipo ELISA para detecção do galactomanana, de forma isolada ou comparada com outros testes, desde que fossem explicitados os dados apenas do teste de galactomanana; dados summarizados de sensibilidade e especificidade; critério de inclusão clínico baseado no EORTC/MSG; pacientes imunocomprometidos ou em risco para infecção fúngica.

**Critérios de exclusão:** Estudos de infecção fúngica que não apresentassem dados separados de aspergilose invasiva.

Após leitura dos 16 estudos, seis ainda foram excluídos, um por utilizar o teste para screening; dois que avaliaram populações fora de escopo; outro por apresentar comparador diferente; um quarto que não abordava ELISA como método de detecção do antígeno de galactomanana; e o último que era uma revisão sistemática sem metanálise. O fluxograma da seleção das evidências é apresentado no Apêndice 4. As 11 revisões selecionadas para a análise apresentavam dados summarizados de sensibilidade e especificidade do teste imunoenzimático do tipo ELISA para a detecção da galactomanana, considerando diferentes pontos de corte em amostras de soro e LBA.

Na busca pelos desfechos clínicos, foram recuperados 76 estudos, e que após o processo de seleção, restaram incluídos apenas dois ECR, conforme critérios de inclusão a seguir.

**Critérios de inclusão:** ensaios clínicos que pudessem apresentar desfechos de mortalidade ou modificação de conduta clínica frente ao tratamento, quando testados os ensaios para galactomanana.

## 6.1 Descrição dos estudos incluídos

Um sumário das revisões sistemáticas e metanálises utilizadas é apresentado abaixo, dividido de acordo com as amostras utilizadas.

### 6.1.1 Lavado broncoalveolar

#### Avni et al., 2012 (40)

Uma revisão sistemática foi realizada com intuito de avaliar a acurácia diagnóstica para aspergilose pulmonar invasiva do PCR em comparação direta com detecção da galactomanana, ambos com amostra de LBA (40). A performance dos dois testes foi comparada em conjunto e individualmente. Apenas na parte relativa ao teste de galactomanana, dez estudos entre caso controle, prospectivos ou retrospectivos foram selecionados para a revisão. A definição para os casos de API utilizada foi predominantemente dos critérios do EORTC/MSG de 2002, e foi determinado que pelo menos 80% dos pacientes avaliados estivessem em risco da aspergilose. Entre os pacientes incluídos em todos os estudos, 75% tinham câncer hematológico e 23% eram transplantados de células-hematopoiéticas. O resultado isolado do teste de galactomanana, sem considerar o resultado do PCR, foi de uma sensibilidade sumarizada de 0,89 e uma especificidade de 0,99. Não houve diferença significativa na performance diagnóstica comparativa dos testes (PCR e galactomanana) quando considerado o ponto de corte de 0,5 de DO. Já para 1,0, o PCR apresentou sensibilidade significativamente melhor que o galactomanana.

#### Zou et al., 2012 (22)

Uma revisão sistemática com metanálise de 30 estudos diagnósticos foi realizada para avaliar a precisão do método de teste de galactomanana, com LBA e com soro, para o diagnóstico de aspergilose invasiva (22). A inclusão dos pacientes se deu de acordo com o padrão de diagnóstico da EORTC/MSG, e dentre os 3344 pacientes incluídos, 614 (18,4%) foram diagnosticados com aspergilose invasiva comprovada ou provável. Os valores de corte avaliados foram de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 e 2,5.

Considerando a amostra de LBA, para o corte de 0,5 foram apresentados resultados de significativa heterogeneidade entre os estudos, tanto para a sensibilidade quanto para a especificidade. Os resultados sumarizados são apresentados na Tabela 1, incluindo os dos pontos de corte 1,0, 1,5, 2,0 e 2,5.

Para pacientes que receberam o tratamento com antibióticos e antifúngicos, a sensibilidade agrupada foi de 0,85 (IC 95% 0,76–0,94) e 0,85 (IC 95% 0,78–0,92), respectivamente, enquanto a especificidade foi de 0,86 (IC 95% 0,80–0,92) e 0,89 (IC 95% 0,85–0,94). Os autores consideraram que o valor de 1,0 DO seria o melhor ponto de corte, pois apresentou maior *diagnostic odds ratio* (DOR), especificidade e razão de verossimilhança positiva, do que no ponto de corte 0,5. A sensibilidade e razão de verossimilhança negativa obtiveram valores

similares. O teste LBA para galactomanana apresenta sensibilidade mais elevada em relação ao PCR e ao teste sérico de galactomanana com valor de corte de 1,0. Na Tabela 1 são apresentados os resultados de sensibilidade, especificidade, DOR, e área sobre a curva (AUC) em cada ponto de corte avaliado.

**Tabela 1.** Resultados agrupados dos estudos incluídos para aspergilose invasiva comprovada ou provável com amostras de lavado broncoalveolar

Pontos de corte para positividade	Número de estudos	Sensibilidade agrupada (95% IC)	Especificidade agrupada (95% IC)	DOR (95% IC)	AUC (95% IC)
0,5	24	0,87 (0,79-0,92)	0,89 (0,85-0,92)	52,7 (31,8-87,3)	0,94
1,0	21	0,86 (0,76-0,92)	0,95 (0,91-0,97)	112,7 (55,9-227,1)	0,97
1,5	10	0,85 (0,71-0,96)	0,95 (0,90-0,97)	143,4 (51,4-400,4)	0,97
2,0	8	0,84 (0,65-0,94)	0,95 (0,93-0,96)	97,4 (35-270,9)	0,96
2,5	6	0,80 (0,50-0,94)	0,95 (0,93-0,97)	79,9 (20,5-311,7)	0,96

Fonte: Adaptado de: Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, Huang Z, Li J, Chen L, Fan X. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One.* 2012;7(8):e43347. doi: 10.1371/journal.pone.0043347. Epub 2012 Aug 14. Erratum in: *PLoS One.* 2017 Dec 27;12 (12 ):e0190459. PMID: 22905261; PMCID: PMC3419176.

### Heng et al., 2015 (41)

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada para avaliar a acurácia geral do teste de detecção de galactomanana para aspergilose invasiva utilizando amostras de LBA (41). O teste foi analisado isoladamente ou em conjunto com o teste de PCR. Como referência de definição dos casos foi utilizado o critério de EORTC/MSG, considerando como positivo as classificações “comprovada” e “provável” aspergilose invasiva. Dezesseis estudos foram selecionados, envolvendo 783 adultos com neoplasias hematológicas. Destes, em dez estudos foi empregada uma profilaxia antifúngica nos pacientes antes da broncoscopia. Os dados sumarizados, apenas para a análise do teste de galactomanana, para os pontos de corte de 0,5, 1,0, e 1,5 são apresentados na Tabela 2. Os autores consideraram que o ponto de corte de 1,5 DO tem excelente sensibilidade e especificidade e ajuda na tomada de decisão clínica na confirmação ou exclusão no diagnóstico de aspergilose invasiva quando comparados com os critérios clínicos.

**Tabela 2.** Resultados agrupados dos estudos incluídos para aspergilose invasiva comprovada ou provável

Pontos de corte para positividade	Número de estudos	Sensibilidade agrupada (95% IC)	Especificidade agrupada (95% IC)	DOR (95% IC)	AUC (95% IC)
0,5	13	0,82 (0,70-0,91)	0,92 (0,85-0,96)	58 (22-148)	0,94 (0,18-1,00)
1,0	9	0,75(0,55-0,88)	0,75(0,55-0,88)	61 (21-181)	0,94 (0,18-1,00)
1,5	4	0,92 (0,48-0,99)	0,98 (0,78-1,00)	674 (26-17.660)	0,99 (0,98-1,00)

Fonte: Adaptado de Heng SC, Morrissey O, Chen SC, Thursky K, Manser RL, Nation RL, Kong DC, Slavin M. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Microbiol. 2015 Feb;41(1):124-34. doi: 10.3109/1040841X.2013.804033. Epub 2013 Jun 25. PMID: 23799871.

Foi encontrada significativa heterogeneidade entre os 13 estudos do ponto de corte 0,5 (Q-test = 37,2,  $p<0,001$ ,  $I^2=95,2\%$ ). Em análises de subgrupos, o uso do antibiótico  $\beta$ -lactam apresentou impacto significativo na especificidade, que foi maior em quem não fez uso do antibiótico (0,95 (95% IC, 0,91-1,00)) em comparação com quem utilizou (0,88 (95% IC, 0,77-0,98)) ( $p=0,02$ ). Quanto ao uso de antifúngicos, houve uma redução da sensibilidade nos pacientes que não utilizaram (0,91 (95% IC, 0,80-1,00)) frente aos pacientes que utilizaram os antifúngicos (0,76 (95% IC, 0,61-0,91)), embora essa diferença não tenha sido significativa ( $p=0,07$ ).

Entre estudos que avaliavam o teste para detecção da galactomanana utilizando amostras de soro e de LBA, foi realizado um comparativo das medidas de acurácia. Em um ponto de corte de 0,5 de DO, a sensibilidade e especificidade do LBA frente ao soro foi de 0,81 (95% IC, 0,63–0,92) e 0,93 (95% IC, 0,83–0,97) versus 0,78 (95% IC, 0,61–0,89) e 0,98 (95% IC, 0,94–1,00), respectivamente.

#### de Heer et al., 2019 (42)

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada para avaliar a acurácia diagnóstica da detecção da galactomanana, em amostras de LBA, no diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos (42). O teste avaliado foi o de ELISA, utilizando diferentes pontos de corte, de acordo com o *Cochrane Diagnostic Test Accuracy Handbook*.

Foram utilizados os critérios do EORTC/MSG para critério de determinação dos casos, tanto da versão de 2002, quanto da de 2008. Depois da busca e seleção dos estudos, 17 estudos foram selecionados, sendo 16

deles com alto risco de viés em dois ou mais domínios do QUADAS-2. Para o ponto de corte de 0,5, foram utilizados 12 estudos somando 1123 pacientes. Com a sumarização dos dados, a sensibilidade estimada foi de 0,88 (95% IC, 0,75-1,00) e a especificidade, de 0,81 (95% IC, 0,71-0,91). Considerando o ponto de corte para 1,0, 11 estudos, somando 648 pacientes, foram incluídos apresentando uma sensibilidade de 0,78 (95% IC, 0,61-0,95) e uma especificidade de 0,93 (95% IC, 0,87-0,98). Em valores de ponto de corte acima de 1,5 a especificidade aumentava para valores sempre acima de 0,90.

#### **Cao et al., 2020 (4)**

Outra revisão sistemática com metanálise foi realizada para avaliar a estimativa de acurácia do teste ELISA para galactomanana, utilizando amostras de LBA, para o diagnóstico de aspergilose invasiva (4). Entre os 65 estudos incluídos, 58 eram coortes e 7 casos-controle. De acordo com os critérios de positividade clínicos, as análises que consideraram os pacientes com “comprovada” ou “provável” aspergilose invasiva versus “possível” ou sem aspergilose invasiva estavam incluídas em 15 estudos, sendo 13 com pontos de corte entre 0,5 e 1,0. A especificidade e sensibilidade agrupadas nessa análise foram de 0,87 e 0,81, respectivamente. As medidas de  $I^2$  para os indicadores nos estudos foram todas >50%, indicando significativa heterogeneidade. No caso de análise de “comprovada” ou “provável” aspergilose invasiva versus sem aspergilose invasiva, 23 estudos foram incluídos, com 21 considerando o ponto de corte entre 0,5 e 1,0. Nesta análise combinada, a sensibilidade foi de 0,80 e a especificidade de 0,88. Quando o ponto de corte foi  $\geq 1,0$  a sensibilidade aumentou para 0,84 e a especificidade manteve o mesmo valor. Os autores consideraram o ponto de corte de 1,0 DO como sendo o que apresentou os melhores resultados, apresentando valores de falsos-negativos provavelmente menores e um aumento provável da sensibilidade.

#### **6.1.2 Soro**

#### **Leeflang et al., 2015 (43)**

Foi selecionada uma revisão sistemática com metanálise, na base de dados da Cochrane, realizada para estimar a acurácia diagnóstica do teste de imunoenzimático de ELISA para a detecção da galactomanana, em soro, para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos (43). Foram incluídos 54 estudos na revisão sistemática, mas quatro foram retirados da metanálise, totalizando 5660 pacientes. Quando

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

26

o padrão de referência utilizado foi o dos critérios do EORTC/MSG, com o ponto de corte de 0,5 de DO, a sensibilidade foi de 0,78 e a especificidade de 0,85. Quando considerado o ponto de corte de 1,0 DO, essas medidas foram 0,71 e 0,90, respectivamente. Já com o ponto de corte analisado em 1,5 DO, a tendência com as medidas foi a mesma, apresentando uma redução sensibilidade para 0,63 e um aumento na especificidade para 0,93.

Também foram realizadas análises de subgrupo para verificar sua influência na acurácia do teste e a potencial fonte de heterogeneidade. Na análise de crianças e adultos não houve diferença significativa em ambas as medidas, mesmo se as análises fossem baseadas em estudos de crianças e adultos separados ou em conjunto. O efeito da prevalência da aspergilose invasiva nas medidas de acurácia das diferentes populações, quando adicionado ao valor de corte como covariável na análise de regressão, não foi significativo. A influência do uso de antifúngicos, profilaticamente ou para tratamento, também foi avaliada nos valores de sensibilidade e especificidade. No caso do uso profilático, não houve diferença estatística para nenhuma das duas medidas, mas a terapia com antifúngicos teve efeito significativo na sensibilidade ( $p=0,04$ ).

#### **White et al., 2015 (23)**

Foi realizada uma revisão sistemática para avaliar o PCR como teste diagnóstico para aspergilose invasiva, comparando com a detecção de galactomanana pelo teste de ELISA e 1-3- $\beta$ -D-Glucana (23). Foram incluídos 26 estudos, entre prospectivos e retrospectivos, que utilizavam o critério do EORTC/MSG para definição clínica dos pacientes com aspergilose invasiva. Nos estudos que avaliavam o teste de ELISA em adultos, de forma isolada, com amostras de soro e ponto de corte de 1,5, a sensibilidade geral foi de 0,82 e a especificidade de 0,92. Em uma população pediátrica, três estudos mostraram uma incidência de 5,5% de aspergilose invasiva, e as medidas de sensibilidade e especificidade para amostras de soro foram 1,00 e 0,90, respectivamente. Nessa mesma população, para amostras de LBA a sensibilidade foi de 0,90 e a especificidade foi de 0,93, entretanto nem para as amostras de soro, nem para LBA, os autores apresentaram o ponto de corte para a summarização.

#### **Tong et al., 2018 (44)**

A acurácia do teste de detecção sérica da galactomanana pelo método de ELISA para aspergilose invasiva foi avaliada em uma revisão sistemática com metanálise para uma população pediátrica (44). Um total de 1768

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

pacientes, oriundos de 17 estudos, foi incluído na análise. Os estudos apresentaram significante heterogeneidade, tanto para sensibilidade quanto para especificidade. O padrão de referência de positividade de diagnóstico foi aspergilose invasiva “comprovada” ou “provável”, baseado nos critérios do EORTC/MSG ou do *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID). Com o ponto de corte de 0,5 a sensibilidade sumarizada foi de 0,85 e a especificidade de 0,88. Os autores concluíram que os resultados do teste de galactomanana no soro devem ser interpretados em combinação com os achados clínicos em casos de aspergilose invasiva pediátrica, pois os resultados do teste nem sempre são sensíveis ou específicos o suficiente para este diagnóstico.

#### **Singh et al., 2020 (45)**

Outra revisão sistemática com metanálise foi conduzida para comparar a acurácia diagnóstica dos testes de galactomanana e 1-3-β-D-Glucana (individualmente ou combinados) para infecções fúngicas invasivas, utilizando amostra de soro de pacientes pediátricos (45). O padrão de referência diagnóstica para infecções fúngicas dos pacientes incluídos nos estudos foi baseado nos critérios do EORTC/MSG ou suas modificações quando apropriadas. Seis estudos que avaliavam os dois testes comparados foram incluídos na revisão, sendo três transversais e outras três coortes, totalizando 595 pacientes suspeitos de infecção fúngica. Destes, 283 tinham neoplasias hematológicas e 312 estavam internados em unidades de terapia intensiva, e a prevalência encontrada foi de 23,8%, sendo a grande maioria nos casos de neoplasias. Na análise específica de aspergilose invasiva, os resultados de sensibilidade foram de sensibilidade de 0,93 e especificidade de 0,81. Embora os estudos apresentassem uma grande heterogeneidade, os autores consideraram que o uso do teste para galactomanana para confirmação da aspergilose invasiva parece ser apropriado, principalmente em grupos oncológicos-hematológicos.

#### **Wuniqiem et al., 2020 (46)**

Outra revisão sistemática da literatura com metanálise foi desenvolvida para avaliar a precisão geral do teste sérico de galactomanana na detecção de API, em pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC) criticamente enfermos (46). Foram incluídos 14 estudos de séries de pacientes que usaram os critérios da EORTC/MSG ou critérios semelhantes para o diagnóstico de infecção por *Aspergillus*. O valor de corte de 0,5 estava presente em 12 estudos com 1.127 pacientes na amostra de soro. Já o corte de 1,0 foi utilizado em oito

estudos, com 248 pacientes no grupo com API e 694 pacientes no grupo sem a infecção. Os resultados relativos ao ponto de corte 1,0, quando comparados ao ponto de corte 0,5, mostram a mesma sensibilidade, uma especificidade ligeiramente aumentada, maior DOR, maior valor da área sob a ROC (curva característica de operação do receptor), e menor heterogeneidade entre as publicações. Os resultados sugerem que o aumento do índice de DO de corte de 0,5 para 1,0 pode ter maior acurácia diagnóstica.

#### **Huang et. al, 2024 (47)**

A revisão sistemática propôs uma comparação entre os testes diagnósticos baseados no antígeno galactomanana e no  $\beta$ -D-glucano no soro, tanto combinados quanto de forma isolada, em pacientes com neoplasias hematológicas ou em condição de imunossupressão (47). Os critérios diagnósticos utilizados foram principalmente os do EORTC/MSC ou apenas histopatológicos. Foi realizada uma metanálise que evidenciou a alta sensibilidade do  $\beta$ -D-glucano e a alta especificidade do teste de galactomanana, sendo mais eficazes quando usados em conjunto. Também foi feita uma análise de subgrupo que avaliou a sensibilidade, especificidade, razão de verossimilhança negativa e positiva dos testes de galactomanana em estudos que adotaram o EORTC/MSC como critério diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade foram de 0,62 e 0,94, respectivamente. A razão de verossimilhança negativa foi de 0,40 e a razão de verossimilhança positiva, de 10,8.

Os dados extraídos dos onze estudos selecionados para avaliação foram resumidos na Tabela 3.

**Tabela 3.** Características das revisões sistemáticas incluídas na análise do teste de detecção de galactomanana do tipo ELISA

Autor (Ano)	População	Prevalência ou Incidência	Grupo	Ponto de corte DO	Amostra	Sens (95% IC)	Espec (95% IC)	PLR (95% IC)	NLR (95% IC)	AUC	DOR (95% IC)
Leeflang (2015)	Pacientes com neutropenia, TH, TCTH, que tomam medicamentos imunossupressores e quimioterápicos, transplantados de órgãos sólidos, com neoplasias ou com condições que comprometam o sistema imune	11%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	Soro	0,78 (0,70-0,85)	0,85 (0,78-0,91)	ND	ND	ND	ND
				1,0		0,71 (0,63-0,78)	0,90 (0,86-0,93)	ND	ND	ND	ND
				1,5		0,63 (0,49-0,77)	0,93 (0,89-0,97)	ND	ND	ND	ND
	Pediátricos	ND	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5 e 1,5*	Soro	0,84 (0,66-0,93)	0,88 (0,60-0,97)	ND	ND	ND	ND
White (2015)	Adultos	13,9%	ND (critérios do EORTC/MSG)	1,5	Soro	0,82 (0,76-0,86)	0,92 (0,90-0,93)	9,8	0,2	ND	48,6
				ND	Soro	1,00 (0,87-1,00)	0,90 (0,87-0,93)	ND	ND	ND	ND
				ND	LBA	0,90 (0,69-0,97)	0,93 (0,81-0,98)	ND	ND	ND	ND
Tong (2018)	Pediátricos (TH, neoplasias e TCHT)	10%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	Soro	0,85 (0,72-0,93)	0,88 (0,80-0,93)	6,92 (4,40-10,8)	0,17 (0,09-0,32)	0,93	41,16 (21,48-78,86)
Singh (2020)	Pediátricos (internados em CTI, com carcinomas, doenças hematológicas)	23,8%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5 - 0,7	Soro	0,94 (0,81-0,99)	0,81 (0,76-0,84)	ND	ND	ND	ND
Wuniqiemu (2020)	Pacientes com DPOC	26%	Maioria dos estudos com comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	Soro	0,57 (0,37-0,75)	0,92 (0,85-0,96)	ND	ND	0,89	15 (6-38)
				1,0		0,57 (0,39-0,73)	0,96 (0,93-0,98)	ND	ND	0,95	33 (15-70)
Huang (2024)	pacientes com neoplasias hematológicas ou imunossuprimidos	ND	Comprovado + provável vs possível + sem AI	ND	Soro	0,62 (0,45-0,77)	0,94 (0,91-0,96)	10,8 (7,5-15,6)	0,40 (0,26-0,62)	ND	ND
Avni (2012)	Pacientes com neoplasia hematológica, TCTH e imunossuprimidos	20,1%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	LBA	0,89 (0,63-0,98)	0,99 (0,95-1,00)	ND	ND	ND	516 (74-3611)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Autor (Ano)	População	Prevalência ou Incidência	Grupo	Ponto de corte DO	Amostra	Sens (95% IC)	Espec (95% IC)	PLR (95% IC)	NLR (95% IC)	AUC	DOR (95% IC)
Zou (2012)	Adultos e crianças (múltiplos fatores, carcinoma bronquiogênico, TH, imunocomprometidos, TCTH e outros transplantados)	18,4%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	LBA	0,87 (0,79-0,92)	0,89 (0,85-0,92)	8.0 (5.7-11.1)	0,15 (0,10-0,23)	0,94	52,7 (31,8-87,3)
				1,0		0,86 (0,76-0,92)	0,95 (0,91-0,97)	17.0 (10.1-28.5)	0,15 (0,09-0,26)	0,97	112,7 (55,9-227,1)
				1,5		0,85 (0,71-0,96)	0,95 (0,90-0,97)	17.5 (9.3-32.7)	0,12 (0,04-0,33)	0,97	143,4 (51,4-400,4)
Heng SC (2015)	Adultos neoplasia hematológica	7 a 100% (calculado em 12% para cálculo da probabilidade pós-teste)	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	LBA	0,82 (0,70-0,91)	0,92 (0,85-0,96)	10.9 (5.5-21.9)	0,19 (0,11-0,34)	0,94	58 (22-148)
				1,0		0,75 (0,55-0,88)	0,95 (0,87-0,98)	16.1 (6.2-41.8)	0,26 (0,14-0,50)	0,94	61 (21-181)
				1,5		0,92 (0,48-0,99)	0,98 (0,78-1,00)	53.7 (3.7-771.8)	0,08 (0,01-0,83)	0,99	674 (26-17.660)
de Heer (2019)	Pacientes imunossuprimidos	12%	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5	LBA	0,88 (0,75-1,0)	0,81 (0,71-0,91)	ND	ND	ND	ND
				1,0		0,78 (0,61-0,95)	0,93 (0,87-0,98)	ND	ND	ND	ND
Cao (2020)	Adultos e crianças (múltiplos fatores, neutropênicos, TH e transplantados)	ND	Comprovado + provável vs possível + sem AI	0,5 - 1,0	LBA	0,81 (0,76-0,84)	0,87 (0,85-0,98)	9.78 (5.78-16.56)	0,20 (0,14-0,29)	0,94	ND
			Comprovado + provável vs sem AI	0,5 - 1,0		0,88 (0,87-0,90)	0,82 (0,78-0,85)	6.56 (4.93-8.75)	0,24 (0,17-0,33)	0,93	ND

AI = Aspergilose invasiva; AUC = área sob a curva; DO = densidade óptica; DOR = *diagnostic odds ratio*; DPOC = doença pulmonar crônica obstrutiva; Espec = especificidade; IC = intervalo de confiança; ND = não descrito; NLR = *Negative likelihood ratio* (razão de verossimilhança negativa); PLR = *Positive likelihood ratio* (razão de verossimilhança positiva); Sens = sensibilidade; TCTH = Transplante de células-tronco hematopoiéticas; TH = tumores hematológicos.

\* 0,5 DO - 5 estudos; 1,5 DO - 1 estudo

### 6.1.3 Ensaios clínicos randomizados

#### *Tan et al., 2011 (29)*

Em 2011, em uma publicação foi analisada se a triagem seriada de galactomanana, duas vezes por semana, em pacientes com neoplasias hematológicas e que recebiam profilaxia contra candida, evitaria a necessidade de terapia empírica antifúngica de amplo espectro (29). Os pacientes foram randomizados em dois braços: um com tratamento preemptivo, no qual os pacientes que, utilizando um ponto de corte  $\geq 0,5$  de DO e amostra sanguínea, tinham dois resultados positivos na detecção da galactomanana ou um positivo e uma imagem tomográfica sugestiva de aspergilose invasiva, realizavam o tratamento com caspofungina, anfotericina ou voriconazol. O outro braço envolvia os pacientes que receberam o tratamento empírico com os mesmos antifúngicos, de acordo com as diretrizes estabelecidas. As definições dos casos foram episódios de tratamento classificados de acordo com critérios do EORTC/MSG. No braço do tratamento preemptivo, 33,3% (9/27) apresentaram o desfecho primário, que foi a necessidade do uso daqueles antifúngicos de amplo espectro. Já no braço do tratamento empírico, 44% (11/25) iniciaram o tratamento com os antifúngicos. A diferença entre os braços não foi significativa. Na análise por intenção de tratar a abordagem preemptiva evitou que cerca de 11% dos pacientes iniciassem o tratamento empírico com antifúngicos. A sobrevida em 12 semanas foi de 85,2% no braço preemptivo e 84% no braço empírico.

#### *Morrissey et al., 2013 (48)*

A estratégia padrão de diagnóstico para aspergilose, baseada em cultura e histologia, foi comparada com o diagnóstico por biomarcadores (galactomanana ou PCR) para direcionar o tratamento antifúngico em um grupo de pacientes transplantados de células-tronco hematopoiéticas ou em quimioterapia para leucemia aguda, sem história de infecção fúngica invasiva (48). Os pacientes foram randomizados em um ensaio clínico para comparar a eficácia e segurança da estratégia de diagnóstico com biomarcadores frente a estratégia padrão. Os pacientes realizavam o teste de galactomanana ou o PCR, duas vezes por semana, se internados, ou uma vez por semana, em regime ambulatorial.

Foram randomizados 240 pacientes, sendo 122 no grupo de diagnóstico padrão e 118 no de diagnóstico por biomarcadores. O desfecho primário analisado foi a proporção de pacientes que recebeu pelo menos um curso de tratamento empírico (sem diagnóstico, de acordo com critérios do EORTC/MSG)

com medicamentos antifúngicos nas 26 semanas de acompanhamento. Houve 39 pacientes (32%) no grupo de diagnóstico padrão e 18 (15%) no grupo de diagnóstico de biomarcadores que receberam tratamento empírico com antifúngicos (diferença 17%, IC 95% 4–26;  $p=0,002$ ).

Os desfechos secundários incluíram, entre outros, incidência de aspergilose invasiva “comprovada”, “provável” e “possível” (critérios do EORTC/MSG); mortalidade por todas as causas; mortalidade relacionada à aspergilose invasiva; frequência dos efeitos de hepatotoxicidade e de nefrotoxicidade. O número de casos “prováveis” e “possíveis” de aspergilose invasiva foi maior no grupo de diagnóstico de biomarcadores do que no grupo de diagnóstico padrão. Os outros desfechos citados não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Se os testes de galactomanana e PCR tivessem sido aplicados aos pacientes do grupo de diagnóstico padrão, 26% (10/39) daqueles que receberam tratamento antifúngico empírico teriam sido diagnosticados como “provável” ou “possível” aspergilose invasiva, em uma mediana de quatro dias antes (IQR 2–9); 83% (5/6) daqueles cuja morte foi relacionada a aspergilose teriam sido diagnosticados como “provável” ou “possível” aspergilose invasiva em uma mediana de sete dias (6–35) mais cedo. Nenhum caso de aspergilose invasiva foi perdido com a estratégia diagnóstica de biomarcadores e a mortalidade relacionada a aspergilose invasiva foi baixa.

## 6.2 Avaliação do risco de viés

Para análise do risco de viés das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta ROBIS (*Risk of Bias in Systematic Reviews*) (49). A ferramenta foi criada para ser utilizada com revisões sistemáticas, incluindo também aqueles que avaliam acurácia de testes diagnóstico.

Dentre as dez revisões selecionadas, oito apresentaram baixo risco de viés (4,22,40–45), uma apresentou risco intermediário (46) e uma, alto risco de viés (23). Essa última, embora tenha utilizado no título a expressão revisão sistemática, não foi muito clara quanto a metodologia, talvez porque teve como objetivo principal avaliar a possibilidade de inclusão do PCR como teste de diagnóstico de aspergilose invasiva, nas indicações do EORTC/MSG de 2008. Apenas dois estudos (44,46) apresentaram risco incerto no domínio de identificação e seleção dos estudos, e outros dois também no domínio de síntese e resultados (22,46). O gráfico com o resultado da ferramenta é apresentado na Figura 1.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

33

	Fase 2				Fase 3 Risco de viés na revisão
	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	
Avni et al., 2012	●	●	●	●	●
Zou et al., 2012	●	●	●	●	●
Heng et al., 2015	●	●	●	●	●
de Heer et al., 2019	●	●	●	●	●
Cao et al., 2020	●	●	●	●	●
Leefflang et al., 2015	●	●	●	●	●
White et al., 2015	●	●	●	●	●
Tong et al., 2018	●	●	●	●	●
Singh et al., 2020	●	●	●	●	●
Wuniqiem et al., 2020	●	●	●	●	●

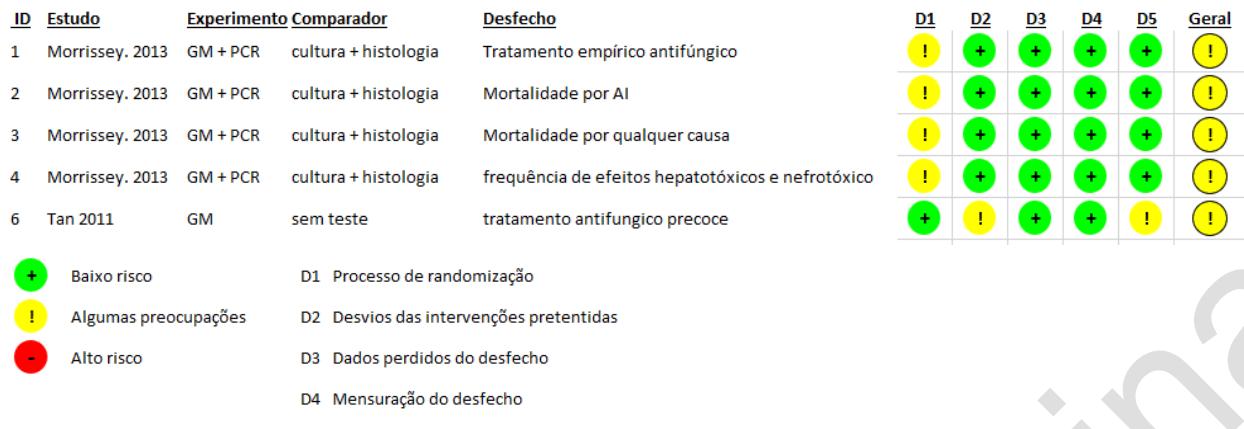
Domínio 1 – Critérios de elegibilidade dos estudos  
 Domínio 2 – Identificação e seleção dos estudos  
 Domínio 3 – Coleta de dados e avaliação do estudo  
 Domínio 4 – Síntese e resultados

● Baixo risco  
 ● Risco incerto  
 ● Alto risco

**Figura 1.** Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas selecionadas para análise

Para os ECR que avaliaram os desfechos clínicos, a avaliação de risco de viés foi realizada com a ferramenta da Cochrane RoB 2 (*Risk of Bias 2*). Nos estudos de Morrissey et al. (2013) (48) e Tan et al. (2011) (29), que apresentaram seus resultados com análise de intenção de tratar, o risco de viés dos desfechos mais importantes foi realizado e apresentado na Figura 2. Ambos obtiveram a classificação de algumas preocupações. O primeiro devido principalmente ao processo de randomização, pois apresentou diferenças nas características populacionais de base do estudo; e o segundo devido aos desvios das intervenções pretendidas e seleção do processo reportado.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



GM: Galactomanana; PCR: teste de reação em cadeia da polimerase

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados com análise por intenção de tratar

### 6.3 Qualidade das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE<sup>1</sup>. A avaliação foi realizada com os dois estudos, de forma separada, porque não foi possível sumarizar os diferentes grupos comparados em cada estudo.

Para o estudo de Morrissey et al. (2013) (48), foram avaliados no GRADE os desfechos da necessidade de tratamento antifúngico empírico, a mortalidade por qualquer causa e por aspergilose invasiva, além da avaliação de eventos adversos nefrotóxicos. A confiança na evidência nos desfechos mais críticos foi considerada muito baixa, devido ao risco de viés, evidência indireta e imprecisão. O grupo analisado envolvia tanto o teste de galactomanana quanto o PCR para detecção da aspergilose (Quadro 5). Para o desfecho de tratamento antifúngico precoce, no estudo de Tan et al. (2011), que comparava o teste de galactomanana com critérios clínicos, a confiança na evidência foi considerada baixa devido ao risco de viés e imprecisão (29) (Quadro 6).

<sup>1</sup> Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook).

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE no estudo de Morrissey et al., 2013

**Pergunta:** Teste imunoenzimático para galactomanana e PCR comparado a teste de cultura e histológico para diagnóstico de aspergilose invasiva

Avaliação da confiança							Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	teste GM e PCR	teste de cultura e histológico	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

**Tratamento antifúngico empírico (seguimento: 26 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	não grave	nenhum	18/118 (15.3%)	39/122 (32.0%)	RR 0.447 (0.290 para 0.785)	177 menos por 1000 (de 227 menos para 69 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	----------------	----------------	-----------------------------	---	------------	------------

**Mortalidade por qualquer causa (seguimento: 26 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d,e</sup>	nenhum	12/118 (10.2%)	18/122 (14.8%)	RR 0.689 (0.347 para 1.368)	46 menos por 1000 (de 96 menos para 54 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	----------------------	--------	----------------	----------------	-----------------------------	--	------------------	---------

**Mortalidade por aspergilose invasiva (seguimento: 26 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d,e</sup>	nenhum	3/118 (2.5%)	6/122 (4.9%)	RR 0.517 (0.132 para 2.019)	24 menos por 1000 (de 43 menos para 50 mais)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	----------------------	--------	--------------	--------------	-----------------------------	--	------------------	---------

**Frequência de efeitos nefrotóxicos (seguimento: 26 semanas)**

1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	grave <sup>d,e</sup>	nenhum	60/118 (50.8%)	52/122 (42.6%)	RR 1.193 (0.909 para 1.566)	82 mais por 1000 (de 39 menos para 241 mais)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE
---	-------------------------------	----------------------	-----------	--------------------	----------------------	--------	----------------	----------------	-----------------------------	--	------------------	------------

GM: galactomanana; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Explicações**

a. Diferenças entre os grupos na linha de base

b. Não houve cegamento dos pacientes, médicos e avaliadores

c. Grupo com biomarcadores diferentes. Tanto PCR quanto a detecção galactomanana foram consideradas para a definição dos tratamentos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

d. Intervalo de confiança cruzando a linha de efeito nulo

**Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE no estudo de Tan et al., 2011**

**Pergunta:** Teste imunoenzimático para galactomanana comparado a critérios clínicos para diagnóstico de aspergilose invasiva e tratamento precoce

Avaliação da confiança							Nº de pacientes		Efeito		Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	teste GM	critérios clínicos	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
<b>Tratamento antifúngico precoce (seguimento: 12 semanas)</b>												
1	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>c,d</sup>	nenhum	9/27 (33.3%)	11/25 (44.0%)	RR 0.757 (0.379 para 1.515)	107 menos por 1000 (de 273 menos para 227 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

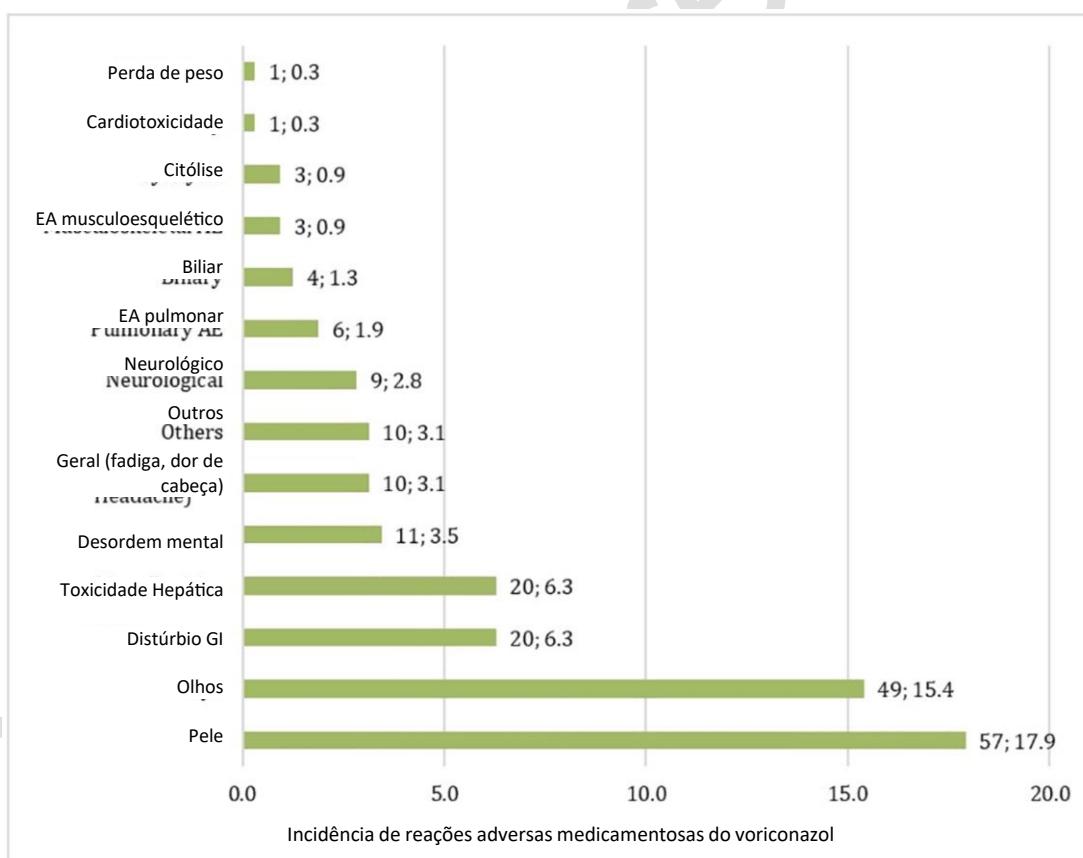
GM: galactomanana; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo

**Explicações**

- a. Não há informação sobre cegamento dos pacientes, médicos e avaliadores
- b. Desfecho primário não previsto de forma diferente no protocolo
- c. Intervalo de confiança amplo
- d. Um único estudo com pequeno tamanho amostral

## 6.4 Outras evidências

Como o tratamento desnecessário foi considerado como um desfecho importante a ser evitado em nosso modelo, entendemos como necessária a apresentação de evidências com os eventos adversos gerados pelo tratamento com o voriconazol. Em uma revisão sistemática com metanálise foi apresentada a frequência de eventos adversos do voriconazol e itraconazol no tratamento de aspergilose pulmonar crônica (50). Foram incluídos nove estudos, totalizando 534 pacientes com a infecção, sendo 69% deles tratados com o voriconazol. Os dados agrupados revelaram que 36% dos pacientes que usaram o voriconazol apresentaram eventos adversos (95% IC, 20-52%) e 12,8% (47/366) pacientes abandonaram o tratamento devido a esses eventos. Nos dados sumarizados dos estudos, 204 pacientes relataram eventos adversos, sendo a toxicidade na pele o mais comum de todos (n=57, 27,9%). A Figura 4 apresenta os eventos adversos mais comuns citados para o voriconazol.



EA: Evento adverso; GI: gastrointestinal.

**Figura 3.** Eventos adversos ao voriconazol

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Fonte: Olum R, Baluku JB, Kazibwe A, Russell L, Bongomin F. Tolerability of oral itraconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0240374. doi: 10.1371/journal.pone.0240374. PMID: 33052954; PMCID: PMC7556473.

## 6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

O principal efeito desejável do uso do teste imunoenzimático de detecção da galactomanana é a antecipação do diagnóstico em relação ao uso da cultura, levando a uma redução potencial nos óbitos.

O efeito indesejável é o tratamento desnecessário, gerado pelos testes falso positivos, expondo os pacientes aos eventos adversos e trazendo custos desnecessários ao sistema. Contudo, nos estudos de acurácia, a especificidade teste mostrou-se alta, o que tende a gerar um baixo número de falso positivos.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

39



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-efetividade

O modelo escolhido para a análise foi um modelo de Markov, com dois estados (“Vivo” ou “Morto”) e o desfecho foi de anos de vida ganhos (AVG). A qualidade ajustada por anos de vida (QALY) não foi utilizada como benefício avaliado, devido à dificuldade em estimar perda de utilidades em pacientes já gravemente enfermos pela doença de base. Como representação da população de pacientes imunocomprometidos, foi simulada uma coorte de pacientes com leucemia mieloide aguda, e a idade inicial considerada foi de 68 anos, considerando a mesma média da idade de pacientes com a doença no INCA (51). A coorte foi acompanhada até os 80 anos, perfazendo um total de 12 ciclos anuais, e taxa de desconto de 5% anuais.

No primeiro ciclo os pacientes iniciavam com suspeita de aspergilose e passavam por testes diagnóstico de acordo com a estratégia escolhida, que poderia ser:

- 1) Cultura isoladamente (estratégia atual disponível no SUS);
- 2) Teste de galactomanana com valor de corte 0,5;
- 3) Teste de galactomanana com valor de corte 1,0;
- 4) Teste de galactomanana com valor de corte 0,5 associado à cultura;
- 5) Teste de galactomanana com valor de corte 1,0 associado à cultura.

Um pressuposto foi definido para o risco de contaminação por aspergilose invasiva, que foi aplicado apenas no primeiro ano da coorte. Os pacientes apresentavam um risco de morte por aspergilose invasiva no primeiro ano de acordo com a estratégia diagnóstica realizada. Os sobreviventes, do segundo ciclo em diante, eram acompanhados até os 80 anos com um risco anual de morte de acordo com a faixa etária para pacientes com leucemia (52).

Os testes galactomanana foram analisados em dois grupos: exame de galactomanana realizado no LBA ou no soro.

O comparador base foi a cultura com amostra de LBA, sendo considerado que 56,4% dos pacientes com aspergilose invasiva apresentam cultura positiva (53). A especificidade da cultura foi modelada em 100% (pressuposto). Ao adotar esse valor para a especificidade, foi considerado que todo paciente com suspeita de aspergilose invasiva e cultura positiva seria tratado com voriconazol. Contaminações foram desconsideradas e todo teste positivo foi modelado como verdadeiro positivo, aumentando a acurácia da cultura, tornando o modelo mais conservador.

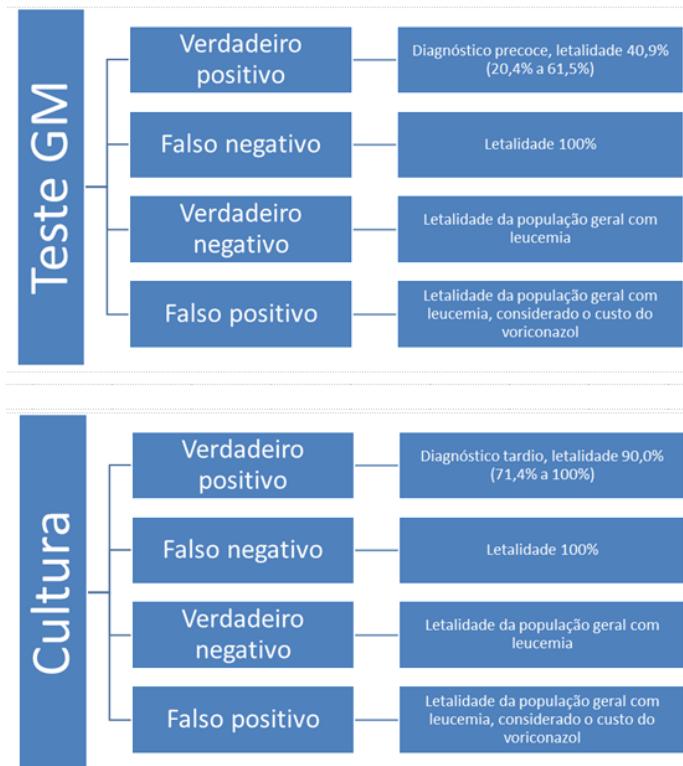
Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Com base na acurácia dos testes (Apêndice 5), os pacientes com casos suspeitos de aspergilose invasiva foram divididos em quatro grupos: verdadeiro positivo, verdadeiro negativo, falso positivo e falso negativo. Outros pressupostos foram assumidos no modelo de acordo com subgrupo, como apresentados abaixo:

1. **Verdadeiros positivos:** doentes com diagnóstico precoce (teste galactomanana positivo). Fariam início precoce do tratamento e apresentariam, no primeiro ano, letalidade de 40,9% (20,4% a 61,5%) (6). Pacientes com diagnóstico tardio (cultura positiva) e consequente início tardio do tratamento apresentariam, no primeiro ano, letalidade maior, de 90,0% (71,4% a 100%) (28). Os sobreviventes apresentariam, a partir do segundo ano, mortalidade semelhante à observada na coorte de pacientes com leucemia mieloide aguda (52).
2. **Falso negativos:** doentes não diagnosticados. Apresentariam letalidade de 100% (pressuposto).
3. **Verdadeiros negativos:** não doentes. Apresentariam mortalidade semelhante à observada na coorte de pacientes com leucemia mieloide aguda.
4. **Falso positivos:** não doentes tratados desnecessariamente. Apresentariam mortalidade semelhante à observada na coorte de pacientes com leucemia mieloide aguda, e ainda seria acrescido o custo do tratamento com voriconazol.

A Figura 4 apresenta os riscos de morte assumidos no modelo de acordo com o grupo do paciente.



**Figura 4.** Letalidade aplicada de acordo com o grupo do paciente

## Custos

Três custos foram considerados: cultura, teste galactomanana, e tratamento com voriconazol. O custo da cultura foi estimado de acordo com a tabela SIGTAP, procedimento 02.02.08.013-7 (R\$ 4,19), aplicado fator de correção de 2,8 (R\$ 11,73), e variado o valor em 20% na análise de sensibilidade. O fator de correção de 2,8 foi aplicado para compensar gastos municipais e estaduais do SUS, dado que a tabela SIGTAP reflete apenas reembolsos federais.

O custo do teste galactomanana foi estimado de acordo com os valores de compra do Painel de Preços da Saúde (54). A média ponderada dessas compras (R\$ 34,42) foi utilizada como valor médio, e os valores de compra inferior (R\$ 24,00) e superior (R\$ 69,44), também observados no Painel de Preços em Saúde, foram utilizados na análise de sensibilidade.

O custo do voriconazol foi calculado com base na administração em uma paciente com 70kg. O tratamento engloba uma dose de ataque de ataque endovenoso nas primeiras 24h, seguido por tratamento endovenoso até completar uma semana. Da segunda até a 12<sup>a</sup> semana, foi considerada a administração de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



voriconazol via oral duas vezes ao dia. O tratamento endovenoso possui custo de R\$ 2.520,00 e o tratamento via oral, de R\$ 2.841,30, totalizando R\$ 5.361,30.

A tabela com todos os parâmetros utilizados no modelo encontra-se no Apêndice 5.

### 7.1.1 Resultados

#### Teste galactomanana versus cultura

Os testes galactomanana, em todas as simulações, apresentaram um incremento nos AVG e nos custos quando comparado à estratégia atualmente disponível no SUS (cultura LBA). Todas as estratégias foram consideradas custo-efetivas com valores de razão de custo-efetividade incremental (RCEI), bem abaixo do limiar de custo-efetividade adotado no Brasil (R\$ 40.000,00). O menor valor de RCEI foi observado para o teste “galactomanana 1,0 e cultura” no LBA (R\$ 1.641,75) e o maior (R\$ 3.796,93) para o teste “galactomanana 0,5 no soro”, conforme apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4.** Resultados da análise de custo-efetividade do teste galactomanana no lavado brocoalveolar ou soro, em combinação ou não com a cultura (LBA), em comparação à cultura isoladamente

Resultados no LBA	Cultura	GM 0,5	GM 1,0	GM 0,5 e cultura	GM 1,0 e cultura
Custo (R\$)	480,67	1.660,88	1.034,14	1.672,61	1.045,87
Anos de vida ganho	4,55	4,93	4,88	4,94	4,89
Tratados desnecessariamente	0,0%	16,1%	5,9%	16,1%	5,9%
RCEI em relação à cultura LBA		R\$ 3.082,96	R\$ 1.657,01	R\$ 3.068,78	R\$ 1.641,75
Resultados no soro	Cultura	GM 0,5	GM 1,0	GM 0,5 e cultura	GM 1,0 e cultura
Custo (R\$)	344,52	1.244,57	964,71	1.256,31	976,45
Anos de vida ganho	4,77	5,01	4,99	5,02	5,00
Tratados desnecessariamente	0,0%	13,4%	8,9%	13,4%	8,9%
RCEI em relação à cultura LBA		R\$ 3.796,93	R\$ 2.914,35	R\$ 3.731,88	R\$ 2.841,42

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Análises de dominância e dominância estendida foram realizadas entre as diferentes estratégias e, em ambas as amostras (soro e LBA) os testes de detecção de galactomanana isolados, sem uso em conjunto com a cultura, foram consideradas estratégias dominadas. As análises estão apresentadas no Apêndice 6.

## Teste galactomanana valor de corte 0,5 versus valor de corte 1,0

Em relação ao valor de corte, 0,5 ou 1,0, existe um *trade-off* em relação aos AVG versus os custos e a quantidade de pacientes tratados sem necessidade (sem aspergilose invasiva, ou falso positivos). Os cenários com o limite de 1,0 DO apresentaram melhores resultados de RCEI por AVG, menor custo e menor percentual de pacientes tratados desnecessariamente (falsos positivos) que os cenários com o limite de 0,5 DO. Entretanto, os cenários com limite 0,5 DO apresentavam incremento de pequena magnitude de AVG, de cerca de 0,02 no soro a 0,05 no LBA. (Tabela 4).

### Análise de sensibilidade determinística

Na análise determinística, a prevalência da doença, a letalidade do diagnóstico precoce e a especificidade do teste foram os parâmetros com maior impacto para o teste no LBA, tanto para a estratégia do teste de galactomanana com 0,5 DO associado à cultura, quanto a de 1,0 DO associado à cultura (Figura 5). Entretanto, todas as simulações ficaram com um valor de RCEI inferior ao limiar de custo-efetividade, sendo o valor máximo observado R\$ 8.948,45 quando o ponto de corte utilizado foi de 0,5 DO.

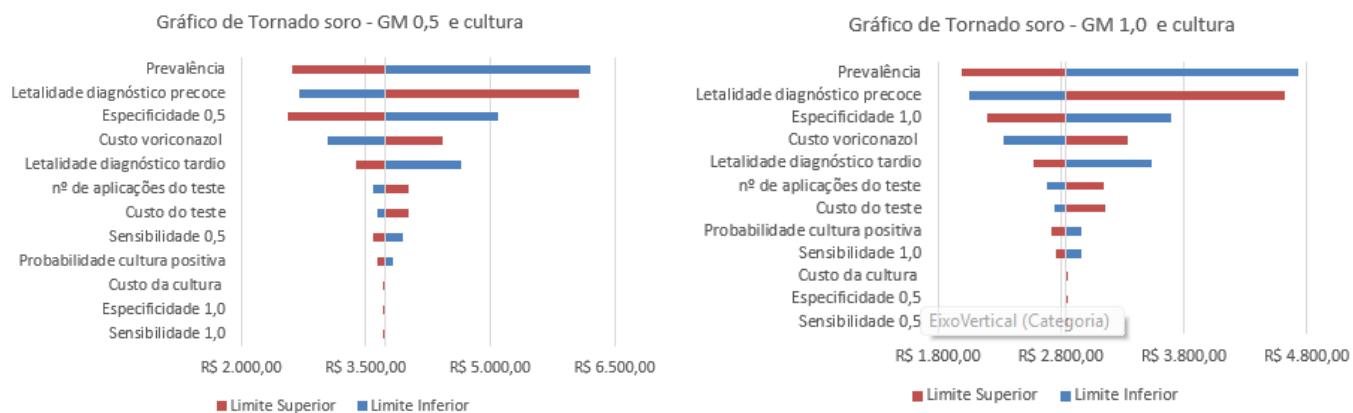


Figura 5. Análise de sensibilidade determinística do teste de galactomanana associado a cultura para lavado broncoalveolar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



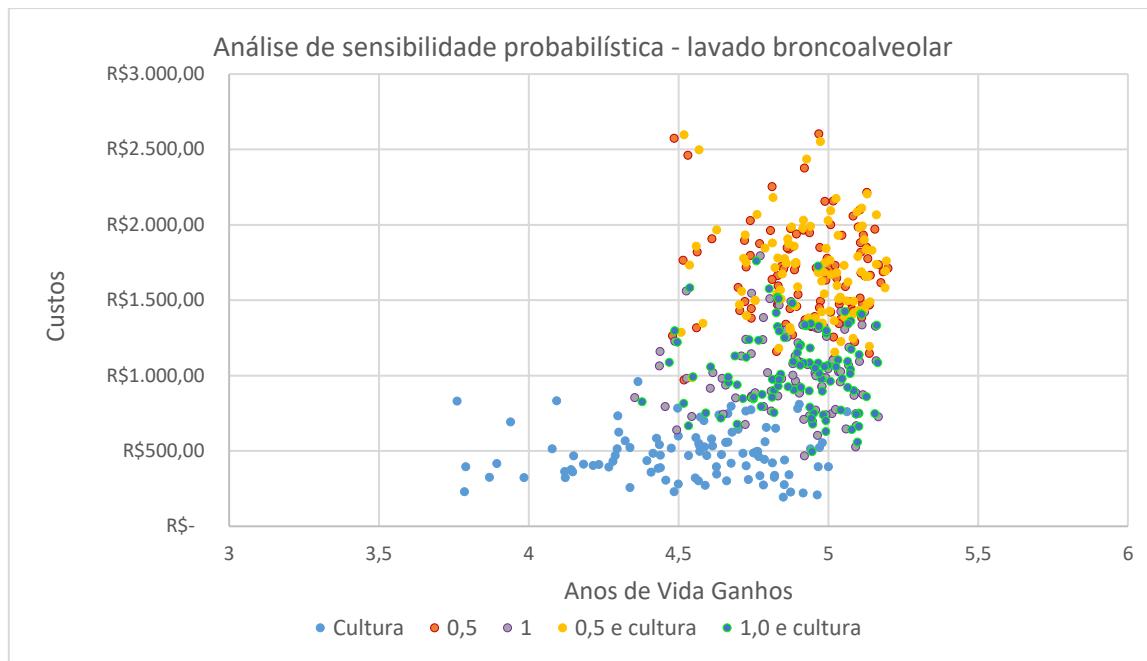
Para os testes com amostras de soro, exatamente os mesmos três parâmetros apresentaram maior impacto nos resultados da análise (Figura 6). Assim como para as amostras de LBA, todas as simulações ficaram com um valor de RCEI inferior ao limiar de custo-efetividade.



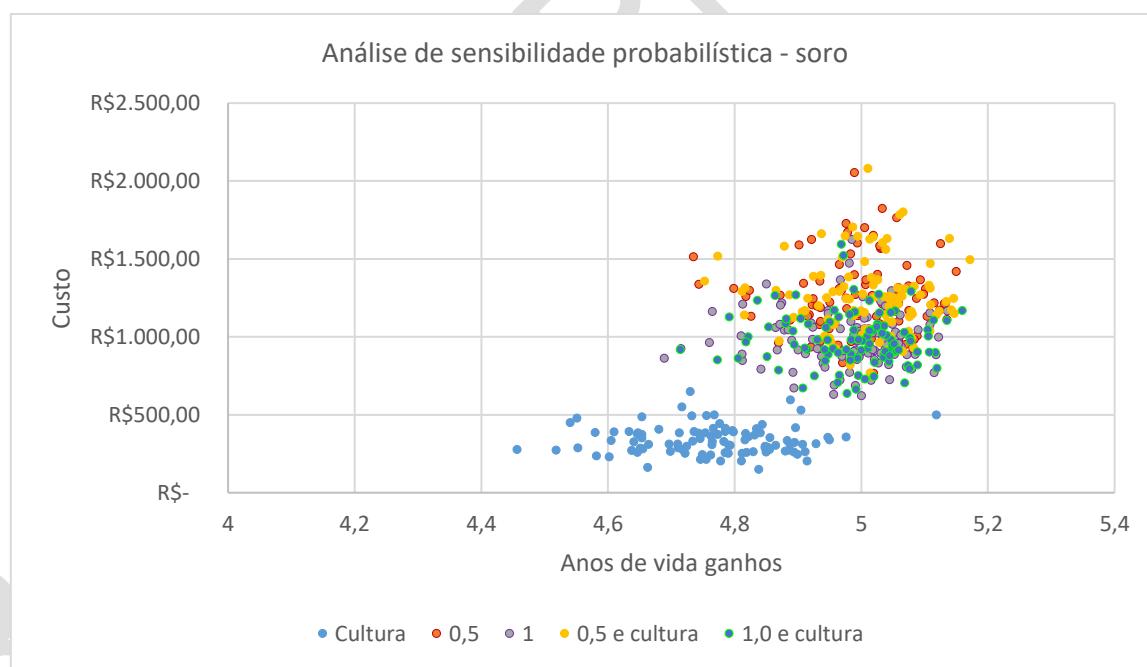
**Figura 6.** Análise de sensibilidade determinística do teste de galactomanana associado a cultura para soro

### Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 100 simulações para cada uma das estratégias em ambos os tipos de amostra. Nos resultados das análises realizadas, tanto para LBA quanto para soro, observou-se uma sobreposição na maioria das simulações dos testes de galactomanana, com RCEI ligeiramente mais alto para os cortes 0,5 DO e 0,5 DO + cultura, uma média ligeiramente maior que os cortes de 1,0 DO. Em 100% das simulações, independentemente se realizado no LBA ou no soro, e do valor do ponto de corte, os testes apresentaram medianas RCEI inferiores a R\$ 4.000,00 por AVG. Os gráficos de dispersão são apresentados nas Figuras 7 e 8.



**Figura 7.** Análise de sensibilidade probabilística utilizando lavado broncoalveolar



**Figura 8.** Análise de sensibilidade probabilística utilizando soro

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 7.2 Impacto orçamentário

Dados sobre o número de aspergilose foram obtidos junto a SVSA por demanda aferida, e representaram, em 2024, 700 casos de aspergilose, sendo que dentre esses, 428 eram de aspergilose invasiva. A estimativa de casos para cada ano foi calculada multiplicando no número de casos de 2024 pela taxa de crescimento da população brasileira de 2010 a 2022 (55).

Os custos das estratégias diagnósticas foram extraídos do modelo de custo-efetividade. O *market share* aplicado na análise foi de 40% do primeiro ano, com incrementos de 10%, chegando a 80% no último ano.

Os parâmetros utilizados na estimativa do impacto orçamentário são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Parâmetros, valores e fontes utilizadas na análise do impacto orçamentário

Parâmetros	Valor	Fonte
Casos de aspergilose invasiva no Brasil em 2024	428	Dados obtidos com a SVSA
Taxa de crescimento populacional	0,52%	taxa de crescimento populacional Brasil
Custo por paciente estratégia atual LBA (R\$)	480,67	modelo de custo-efetividade
Custo por paciente estratégia atual soro (R\$)	344,52	modelo de custo-efetividade
Custo LBA GM 0,5 (R\$)	1.660,88	modelo de custo-efetividade
Custo LBA GM 1,0 (R\$)	1.034,14	modelo de custo-efetividade
Custo LBA GM 0,5 e cultura (R\$)	1.672,61	modelo de custo-efetividade
Custo LBA GM 1,0 e cultura (R\$)	1.045,87	modelo de custo-efetividade
Custo soro GM 0,5 (R\$)	1.244,57	modelo de custo-efetividade
Custo soro GM 1,0 (R\$)	964,71	modelo de custo-efetividade
Custo soro GM 0,5 e cultura (R\$)	1.256,31	modelo de custo-efetividade
Custo soro GM 1,0 e cultura (R\$)	976,45	modelo de custo-efetividade

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar

Para cada estratégia diagnóstica, o incremento de gastos foi calculado em relação à estratégia atual. Na Tabela 6, são apresentados os cálculos referentes à estratégia galactomanana 1,0 no LBA, e na Tabela 7, os cálculos referentes à estratégia galactomanana 1,0 no soro.

**Tabela 6.** Estimativa do impacto orçamentário do cenário com teste galactomanana valor de corte 1,0 no lavado broncoalveolar em relação ao cenário atual

Cenário atual LBA					
	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População</b>	432	435	437	439	442
<b>Custo (R\$)</b>	480,67	480,67	480,67	480,67	480,67
<b>Total anual (R\$)</b>	206.796,54	208.952,81	210.039,37	211.131,57	212.229,46
Cenário alternativo galactomanana 1,0 + cultura - LBA					
	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População</b>	3.856	3.884	3.913	3.942	3.971
<b>Custo (R\$)</b>	1.045,87	1.045,87	1.045,87	1.045,87	1.045,87
<b>GM + cultura</b>	180.919,94	227.325,90	274.209,59	321.574,73	369.425,05
<b>Cultura</b>	124.723,13	104.476,41	84.015,75	63.339,47	42.445,89
<b>Total anual (R\$)</b>	305.643,06	331.802,31	358.225,34	384.914,20	411.870,94
<b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>	<b>98.846,53</b>	<b>122.849,49</b>	<b>148.185,97</b>	<b>173.782,63</b>	<b>199.641,48</b>
<b>Total em 5 anos (R\$)</b>	<b>743.306,10</b>				

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar



**Tabela 7.** Estimativa do impacto orçamentário do cenário com teste galactomanana valor de corte 1,0 no soro em relação ao cenário atual

Cenário atual LBA					
	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População</b>	432	435	437	439	442
<b>Custo (R\$)</b>	344,52	344,52	344,52	344,52	344,52
<b>Total anual (R\$)</b>	148.992,07	149.766,83	150.545,62	151.328,46	152.115,37
Cenário alternativo galactomanana 1,0 + cultura - soro					
	2026	2027	2028	2029	2030
<b>População</b>	3.856	3.884	3.913	3.942	3.971
<b>Custo (R\$)</b>	976,45	976,45	976,45	976,45	976,45
<b>GM + cultura</b>	168.911,31	211.139,14	253.366,96	295.594,79	337.822,62
<b>Cultura</b>	89.395,24	74.883,42	60.218,25	45.398,54	30.423,07
<b>Total anual (R\$)</b>	258.306,55	286.022,55	313.585,21	340.993,33	368.245,69
<b>Impacto orçamentário incremental (R\$)</b>	<b>109.314,48</b>	<b>136.255,72</b>	<b>163.039,59</b>	<b>189.664,87</b>	<b>216.130,33</b>
<b>Total em 5 anos (R\$)</b>	<b>814.404,99</b>				

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar

Seguindo o mesmo racional para os outros cenários, tanto no soro quanto LBA, na Tabela 8 são apresentados os resultados de impacto orçamentário para cada uma das análises. O impacto incremental variou entre R\$ 727 mil e R\$ 1,56 milhões no horizonte de cinco anos.

**Tabela 8.** Estimativa do impacto orçamentário em cada estratégia dos testes galactomanana em relação ao cenário atual

Estratégia	Impacto orçamentário (R\$)
GM 1,0 LBA	R\$ 727.902,06
GM 1,0 e cultura LBA	R\$ 743.306,10
GM 0,5 LBA	R\$ 1.550.948,25
GM 0,5 e cultura LBA	R\$ 1.566.352,29
GM 1,0 soro	R\$ 799.173,65
GM 1,0 e cultura soro	R\$ 814.404,99
GM 0,5 soro	R\$ 1.162.260,75
GM 0,5 e cultura soro	R\$ 1.177.492,09

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização do teste do tipo ELISA para detecção da galactomanana. As agências e institutos elencados abaixo foram pesquisados.

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*
- *Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)*
- *Canada's Drug Agency – L'agence des médicaments du Canada (CAD-AMC)*

Não foi encontrado nenhum posicionamento em relação à incorporação do teste de detecção de galactomanana.

Na pesquisa do sítio eletrônico do *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* foi encontrado apenas um link para o *COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19* devido à relação com a aspergilose pulmonar associada a covid-19. Nas informações acerca do diagnóstico desse tipo de aspergilose, foram recomendados os testes de cultura, galactomanana , PCR e 1-3-β-D-Glucana (56).

A Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA - *Infectious Diseases Society of America*) atualizou, em 2016, suas diretrizes para o diagnóstico e tratamento da aspergilose. Eles consideram que o teste de galactomanana no soro e no LBA é recomendado como um marcador preciso para o diagnóstico da aspergilose invasiva em pacientes adultos e pediátricos quando usado em certas subpopulações de pacientes, como em malignidade hematológica. Contudo, o teste não é recomendado para triagem sanguínea de rotina em pacientes recebendo terapia ou profilaxia antifúngica, mas pode ser aplicado a amostras de broncoscopia desses pacientes (57).

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nas bases de dados *International Clinical Trials Registry Platform of World Health Organization* – ICTRP (58), *Clinical Trials* (59) e Cortellis (60) com o objetivo de identificar tecnologias utilizadas para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos. Identificadas as tecnologias, nos estudos elegíveis, realizaram-se buscas nas plataformas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (61) e *Food and Drug Administration* (FDA) (62,63) para levantamento de registros.

As buscas foram realizadas entre os dias 22 e 28/08/2025, utilizando estratégias adaptadas de acordo com as particularidades de cada base, conforme apresentadas a seguir:

### 1) ICTRP

#### 1.1) Estratégia de busca:

"Aspergillosis" OR "Aspergilloses" OR "Aspergillus Infection" OR "Aspergillus Infections" OR "Infection, Aspergillus" OR "Infections, Aspergillus" OR "Aspergillosis Invasive" OR "Invasive Pulmonary Aspergillosis" OR "Aspergillosis, Invasive Pulmonary" OR "Pulmonary Aspergilloses, Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis, Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis - Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis Invasive" OR "Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis" OR "Allergic Bronchopulmonary Mycosis" OR "Allergic Bronchopulmonary Mycoses" OR "Bronchopulmonary Mycoses, Allergic" OR "Bronchopulmonary Mycosis, Allergic" OR "Mycoses, Allergic Bronchopulmonary" OR "Mycosis, Allergic Bronchopulmonary" OR "Pulmonary Aspergillosis" OR "Aspergillosis, Pulmonary" OR "Pulmonary Aspergilloses" OR "Lung Aspergillosis" OR "Aspergilloses, Lung" OR "Aspergillosis, Lung" OR "Bronchopulmonary Aspergillosis" OR "Aspergilloses, Bronchopulmonary" OR "Aspergillose, Bronchopulmonary" OR "Bronchopulmonary Aspergillose" OR "Aspergillosis, Bronchopulmonary" OR "Bronchopulmonary Aspergilloses"

#### 1.2) Filtros utilizados:

Study Phase: "Phase 2", "Phase 3", "Phase 4"

### 2) Clinical Trials

#### 2.1) Estratégia de busca:

"Aspergillosis" OR "Aspergilloses" OR "Aspergillus Infection" OR "Aspergillus Infections" OR "Infection, Aspergillus" OR "Infections, Aspergillus" OR "Aspergillosis Invasive" OR "Invasive Pulmonary

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

"Aspergillosis" OR "Aspergillosis, Invasive Pulmonary" OR "Pulmonary Aspergilloses, Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis, Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis - Invasive" OR "Pulmonary Aspergillosis Invasive" OR "Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis" OR "Allergic Bronchopulmonary Mycosis" OR "Allergic Bronchopulmonary Mycoses" OR "Bronchopulmonary Mycoses, Allergic" OR "Bronchopulmonary Mycosis, Allergic" OR "Mycoses, Allergic Bronchopulmonary" OR "Mycosis, Allergic Bronchopulmonary" OR "Pulmonary Aspergillosis" OR "Aspergillosis, Pulmonary" OR "Pulmonary Aspergilloses" OR "Lung Aspergillosis" OR "Aspergilloses, Lung" OR "Aspergillosis, Lung" OR "Bronchopulmonary Aspergillosis" OR "Aspergilloses, Bronchopulmonary" OR "Aspergillose, Bronchopulmonary" OR "Bronchopulmonary Aspergillose" OR "Aspergillosis, Bronchopulmonary" OR "Bronchopulmonary Aspergilloses"

## 2.2) Filtros utilizados:

Status: "Not yet recruiting", "Recruiting", "Enrolling by invitation", "Active, not recruiting" e "Completed".

Study Type: "Interventional" e "Observational"

Study Phase: "Phase 2", "Phase 3", "Phase 4" e "Not applicable"

## 3) Cortellis

### 3.1) Estratégia de busca:

"Fungal respiratory tract infection or Aspergillus infection"

### 3.2) Filtros utilizados:

Phase: "Phase Not Applicable", "Phase not specified", "Phase 4 Clinical", "Phase 3b Clinical", "Phase 3a Clinical", "Phase 3 Clinical", "Phase 2/Phase 3 Clinical", "Phase 2b Clinical", "Phase 2a Clinical", "Phase 2 Clinical"

Category: "Digital health", "Medical device", "Medical procedure", "Diagnostic"

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3, 4 e sem especificação nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando dispositivos médicos resultantes da busca supracitada. Os dados da situação regulatória e registros das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias, sendo consideradas as tecnologias para a indicação clínica com registro inferior a 3 anos na Anvisa ou inferior a 5 anos no FDA (62-64).



Após a triagem dos estudos elegíveis para a análise, não foram identificadas tecnologias para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos no horizonte tecnológico que atendessem aos critérios de elegibilidade.

Contudo, ressalta-se que foi identificada a tecnologia AsperGenius® da PathoNostics, que utiliza dentre outras amostras, soro e lavado broncoalveolar para a detecção e identificação de *Aspergillus*, além de marcadores de resistência. Até a última atualização desta seção, não havia registro na Anvisa ou FDA. Essa tecnologia está sendo avaliada pelo estudo RADICAL, iniciado em 2020, cujo objetivo é melhorar a taxa de detecção de aspergilose em unidades de terapia intensiva e permitir a terapia antifúngica oportuna, além de examinar se a testagem de todas as amostras de fluidos de lavagem broncoalveolar de pacientes da UTI para antígeno galactomanano e DNA de *Aspergillus*, independentemente de uma suspeita clínica (abordagem diagnóstica não direcionada) melhorará a taxa de diagnóstico de aspergilose pulmonar invasiva e aumentará o número de pacientes tratados com um medicamento antifúngico (65).

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

53



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## 10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 64/2025 esteve aberta durante o período de 14 a 23 de julho de 2025, porém, não houve inscrições. A Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e centros de tratamento, mas não identificou um representante para o tema. Assim, não houve participação.

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

54

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do teste imunoenzimático do tipo ELISA para detecção de galactomanana tem intuito de ajudar no diagnóstico precoce da aspergilose invasiva, possibilitando direcionamento terapêutico em tempo mais ágil do que atualmente é realizado no SUS, por meio da cultura. O tratamento em tempo oportuno ajudará a evitar desfechos desfavoráveis ao paciente, com consequente impacto na redução de mortalidade da doença.

As revisões sistemáticas incluídas na seleção apresentaram dados de estudos com variações do tipo de amostra (soro ou LBA), variações no ponto de corte de positividade e também com diferentes populações de alto risco para aspergilose invasiva. Em todas elas, foram utilizados os critérios estabelecidos pelo EORTC/MSG como referência de definição de positivação de casos. Nos ECR incluídos, foram avaliados desfechos clínicos como, mortalidade e a capacidade do diagnóstico pelo teste diminuir a necessidade de uso de tratamentos empíricos com antifúngicos.

Na avaliação econômica, os testes galactomanana apresentaram um incremento nos AVG e um incremento nos custos em todas as simulações, quando comparado à estratégia atualmente disponível no SUS, a cultura. Independentemente da amostra utilizada ou do ponto de corte, os testes apresentaram de RCEI inferiores a R\$ 4.000,00 por AVG.

Na análise determinística, a “prevalência da doença” e a “letalidade do diagnóstico precoce” foram os parâmetros com maior impacto para o teste tanto em LBA quanto no soro. Na análise de sensibilidade probabilística, em 100% das simulações o valor de RCEI ficou muito abaixo do limiar de custo-efetividade adotado no Brasil.

A estimativa do impacto orçamentário foi realizada para todas as estratégias testadas, tanto para soro ou LBA. Para cada estratégia diagnóstica, o incremento de gastos foi calculado em relação à estratégia atual, que variou entre R\$ 727 mil e R\$ 1,56 milhões no horizonte de cinco anos.

## 12. DISCUSSÃO NA DELIBERAÇÃO PRELIMINAR

Foram discutidos pontos como a detecção precoce da infecção por aspergilose e o tratamento antibiótico dirigido, a consequente redução de tratamentos empíricos, o RCEI abaixo do limiar, e o impacto orçamentário que chega ao máximo em R\$ 1,5 milhões em 5 anos. Não restaram dúvidas ou questões para serem resolvidas na deliberação final.

## 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 12 dias do mês de dezembro de 2025, os membros do Comitê de Produtos e Procedimentos presentes na 147ª Reunião Ordinária da Conitec deliberaram por unanimidade pela recomendação preliminar favorável para a incorporação do teste imunoenzimático para detecção do antígeno galactomanana de *Aspergillus* para diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos. Para esta decisão foram consideradas o potencial da tecnologia não induzir resistência pelo uso empírico de medicamentos, a gravidade da aspergilose caso não tratada rapidamente, a fácil implementação do teste no sistema, a custo-efetividade, o baixo impacto orçamentário e a garantia de acesso em doença negligenciada.

## 14. REFERÊNCIAS

1. Lahmer T, Neuenhahn M, Held J, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Comparison of 1,3- $\beta$ -D-glucan with galactomannan in serum and bronchoalveolar fluid for the detection of *Aspergillus* species in immunosuppressed mechanically ventilated critically ill patients. *J Crit Care*. 2016 Dec;36:259–64.
2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikán-Akdağlı S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018 May;24:e1–38.
3. Mycoses Study Group. Detection of Galactomannan in Broncho-Alveolar Lavage Fluids by Platelia *Aspergillus* Enzyme Immunoassay (BioRad Laboratories, USA and Sanofi Diagnostics, France). 2011 Jan.
4. Cao XJ, Li YP, Xie LM, Zhang HL, Qin YS, Guo XG. Diagnostic Accuracy of Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan for Invasive Aspergillosis. *Biomed Res Int*. 2020 Nov 30;2020:1–12.
5. Vrioni G, Theodoridou K, Tsiamis C, Mavrouli M, Kapsimali V, Rigopoulos D, et al. Use of Galactomannan Antigen and *Aspergillus* DNA Real-time Polymerase Chain Reaction as Routine Methods for Invasive Aspergillosis in Immunocompetent Children in Greece. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):918–924.e2.
6. von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühsdorf M, van de Loo J. Pulmonary Aspergillosis: Early Diagnosis Improves Survival. *Respiration*. 1995;62(6):341–7.
7. Chong WH, Neu KP. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *Journal of Hospital Infection*. 2021 Jul;113:115–29.
8. Janssen NAF, Nyga R, Vanderbeke L, Jacobs C, Ergün M, Buil JB, et al. Multinational Observational Cohort Study of COVID-19–Associated Pulmonary Aspergillosis1. *Emerg Infect Dis*. 2021 Nov;27(11):2892–8.
9. Alanio A, Menotti J, Gits-Muselli M, Hamane S, Denis B, Rafoux E, et al. Circulating *Aspergillus fumigatus* DNA Is Quantitatively Correlated to Galactomannan in Serum. *Front Microbiol*. 2017 Oct 31;8.
10. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Fungal Diseases and COVID-19. 2022 [cited 2022 Jan 16]; Available from: <https://www.cdc.gov/fungal/covid-fungal.html>
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde, Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Orientações para vigilância, identificação, prevenção e controle de infecções fúngicas invasivas em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Nota técnica gvims/ggtes/anvisa no 04/2021. Brasília; 2021.
12. Zhang L, Guo Z, Xie S, Zhou J, Chen G, Feng J, et al. The performance of galactomannan in combination with 1,3- $\beta$ -D-glucan or *Aspergillus*-lateral flow device for the diagnosis of invasive aspergillosis: Evidences from 13 studies. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Jan;93(1):44–53.
13. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction–Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Nov 15;63(10):1340–8.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



14. World Health Organization - WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva; 2022.
15. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clinical Infectious Diseases*. 2002 Jan 1;34(1):7–14.
16. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Jun 15;46(12):1813–21.
17. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Sep 12;71(6):1367–76.
18. Liu M, Cheng G, Xiong C, Xiao W, Du L yi, Mao B, et al. Diagnostic performance of mycological tests for invasive pulmonary aspergillosis in non-haematological patients: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Aug 29;12(8):e057746.
19. Guinea J, Bouza E. Current Challenges in the Microbiological Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Mycopathologia*. 2014 Dec 20;178(5–6):403–16.
20. Segrelles-Calvo G, de S Araújo GR, Frases S. Systemic mycoses: a potential alert for complications in COVID-19 patients. *Future Microbiol*. 2020 Sep;15(14):1405–13.
21. Gallet S, Garnaud C, Dragonetti C, Rivoiron S, Cognet O, Guo Y, et al. Evaluation of a Prototype of a Novel Galactomannan Sandwich Assay Using the VIDAS® Technology for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Jul 16;11.
22. Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Detecting Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosing Invasive Aspergillosis. *PLoS One*. 2012 Aug 14;7(8):e43347.
23. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Löffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Oct 15;61(8):1293–303.
24. Arvanitis M, Mylonakis E. Diagnosis of invasive aspergillosis: recent developments and ongoing challenges. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jun;45(6):646–52.
25. Bassetti M, Giacobbe DR, Grecchi C, Rebuffi C, Zuccaro V, Scudeller L, et al. Performance of existing definitions and tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in critically ill, adult patients: A systematic review with qualitative evidence synthesis. *Journal of Infection*. 2020 Jul;81(1):131–46.



26. Guigue N, Lardeux S, Alanio A, Hamane S, Tabouret M, Bretagne S. Importance of Operational Factors in the Reproducibility of Aspergillus Galactomannan Enzyme Immune Assay. *PLoS One*. 2015 Apr 10;10(4):e0124044.
27. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Oct 15;61(8):1263–72.
28. von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühsdorf M, van de Loo J. Pulmonary Aspergillosis: Early Diagnosis Improves Survival. *Respiration*. 1995;62(6):341–7.
29. Tan BH, Low JGH, Chlebicka NL, Kurup A, Cheah FK, Lin RTP, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a prospective randomized study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011 May;15(5):e350–6.
30. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Aug 15;63(4):e1–60.
31. Baron O, Guillaumé B, Moreau P, Germaud P, Despins P, de Lajartre AY, et al. Aggressive surgical management in localized pulmonary mycotic and nonmycotic infections for neutropenic patients with acute leukemia: Report of eighteen cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Jan;115(1):63–9.
32. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rottinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 20;162(2):81–9.
33. Viscoli C. Combination Therapy for Invasive Aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Sep 15;39(6):803–5.
34. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough Fungal Infections in Stem Cell Transplant Recipients Receiving Voriconazole. *Clinical Infectious Diseases*. 2004 Sep 1;39(5):743–6.
35. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough Zygomycosis after Voriconazole Treatment in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplants. *New England Journal of Medicine*. 2004 Feb 26;350(9):950–2.
36. Dynamiker Biotechnology (Tianjin) Co. Ltd. *Dynamiker Aspergillus Galactomannan Assay. Manual do Usuário*. 2020.
37. BIO-RAD LABORATORIOS BRASIL LTDA. *ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO SEMIQUANTITATIVO DO TIPO "SANDWICH" EM MICROPLACAS PARA DETEÇÃO DO ANTIGÉNIO GALACTOMANANA ASPERGILLUS EM AMOSTRAS DE SORO DE ADULTOS E PEDIÁTRICAS E EM AMOSTRAS DE FLUIDO DE LAVAGEM BRONCOALVEOLAR (BAL). Platelia Aspergillus Ag. Instruções de utilização*. 2021.
38. Brasil, Governo Federal. Portal de Compras do Governo Federal [Internet]. [cited 2025 Aug 18]. Available from: <https://www.gov.br/compras/pt-br>
39. Brasil, Ministério da Gestão e da Inovação em Serviços Públicos. Painel de Preços [Internet]. [cited 2025 Aug 18]. Available from: <https://paineledeprecos.planejamento.gov.br/>

40. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic Accuracy of PCR Alone Compared to Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: a Systematic Review. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3652–8.
41. Heng SC, Morrissey O, Chen SCA, Thursky K, Manser RL, Nation RL, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol*. 2015 Jan 2;41(1):124–34.
42. de Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 May 20;2020(4).
43. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Dec 30;2017(9).
44. Tong T, Shen J, Xu Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive aspergillosis in pediatric patients: A meta-analysis. *Microb Pathog*. 2018 May;118:347–56.
45. Singh S, Singh M, Verma N, Sharma M, Pradhan P, Chauhan A, et al. Comparative accuracy of 1,3 beta-D glucan and galactomannan for diagnosis of invasive fungal infections in pediatric patients: a systematic review with meta-analysis. *Med Mycol*. 2021 Feb 4;59(2):139–48.
46. Wuniqemu T, Nabijan M, Cui J, Teng F, Lv Z, Wei Y, et al. Serum galactomannan level for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Meta-analysis. *Traditional Medicine and Modern Medicine*. 2020 Jun 11;03(02):131–42.
47. Huang QY, Li PC, Yue JR. Diagnostic performance of serum galactomannan and  $\beta$ -D-glucan for invasive aspergillosis in suspected patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2024 Feb 2;103(5):e37067.
48. Morrissey CO, Chen SCA, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF, et al. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun;13(6):519–28.
49. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225–34.
50. Olum R, Baluku JB, Kazibwe A, Russell L, Bongomin F. Tolerability of oral itraconazole and voriconazole for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 14;15(10):e0240374.
51. Oncoguia. Leucemia Mieloide Aguda LMA. 2022 [cited 2025 Aug 18]. Estatística para leucemia mieloide aguda (LMA). Available from: <https://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-leucemia-mieloide-aguda-lma/7944/331/>
52. National Cancer Institute. SEER\*Explorer Application . [cited 2022 Dec 6]. Cancer Statistics Explorer Network. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

60



- network/explorer/application.html?site=1&data\_type=1&graph\_type=2&compareBy=sex&chk\_sex\_3=3&chk\_sex\_2=2&rate\_type=2&race=1&age\_range=1&hdn\_stage=101&advopt\_precision=1&advopt\_show\_ci=on&hdn\_view=0&advopt\_display=2#graphArea
53. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic Accuracy of PCR Alone Compared to Galactomannan in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis: a Systematic Review. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3652–8.
  54. Brasil, Ministério da Saúde. Painel de Preços da Saúde [Internet]. [cited 2025 Aug 18]. Available from: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS/SEIDIGI\\_DEMAS\\_BPS.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html)
  55. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Agência IBGE Notícias. 2023 [cited 2025 Aug 18]. De 2010 a 2022, população brasileira cresce 6,5% e chega a 203,1 milhões. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/37237-de-2010-a-2022-populacao-brasileira-cresce-6-5-e-chega-a-203-1-milhoes>
  56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. 2022 Nov 11 [cited 2022 Dec 6]; Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/LG64qw>
  57. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Aug 15;63(4):e1–60.
  58. Organização Mundial da Saúde (OMS). WHO Trial Search [Internet] [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Default.aspx>
  59. National Library of Medicine (US). ClinicalTrials.gov [Internet] [Internet]. [cited 2025 Mar 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
  60. Clarivate [Internet] [Internet]. [cited 2025 Apr 10]. Cortellis. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/advsearch/view.do>
  61. Brasil. Governo Federal. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
  62. U.S. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification [Internet]. [cited 2025 Sep 15]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm>
  63. U.S. Food and Drug Administration. Premarket Approval (PMA) [Internet]. [cited 2025 Sep 15]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm>
  64. BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Consultas. [cited 2025 Aug 27]. Consulta de Nomes Técnicos de Produtos para Saúde. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/nomes-tecnicos/>
  65. Cortellis, Clarivate. Impact of the untargeted use of rapid high-sensitivity *Aspergillus* assays on diagnosis rate and time to detection of invasive pulmonary aspergillosis in intensive care units

## APÊNDICES

### Apêndice 1

#### Critérios para o diagnóstico de AI com base nas definições de EORTC/MSGERC 2020 (17)

##### *Critérios para doenças fúngicas invasivas – comprovada*

###### **Análise Microscópica: Material Estéril**

Exame histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de uma amostra obtida por punção ou biópsia de um local estéril em que hifas ou formas de levedura melanizadas são vistas com evidência de dano tecidual.

###### **Cultura: Material Estéril**

Recuperação de hifas hialinas ou pigmentadas por cultura de uma amostra obtida por procedimento estéril de um local normalmente estéril e anormal clinicamente ou radiologicamente, consistente com processo infeccioso, excluindo lavado broncoalveolar (LBA), seio paranasal ou urina.

###### **Sangue**

Hemocultura que isola um fungo no contexto de processo infeccioso compatível. (Recuperação de *Aspergillus* spp. por hemocultura raramente ocorre e geralmente representa contaminação.)

###### **Sorologia**

Não aplicável

###### **Diagnóstico por Ácido Nucleico (DNA)**

Amplificação de DNA fúngico por PCR combinada com sequenciamento de DNA quando bolores são vistos em tecido fixado em formol e embebido em parafina.

##### *Critérios para doenças fúngicas invasivas pulmonares – provável*

###### **Fatores do hospedeiro:**

- História recente de neutropenia (<500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> por mais de 10 dias) temporalmente relacionada ao início da doença fúngica;
- Tumor hematológico;
- Recebimento de um transplante alogênico de células-tronco ou de órgãos sólidos;
- Uso prolongado de corticosteróides (exceto entre pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica) no mínimo dose de 0,3 mg/kg/dia de prednisona por pelo menos três semanas, nos últimos 60 dias;
- Tratamento com outros imunossupressores de células T reconhecidos, como inibidores de calcineurina, bloqueadores de TNF-α, anticorpos monoclonais específicos para linfócitos ou análogos de nucleosídeos imunossupressores durante os últimos 90 dias;
- Tratamento com imunossupressores de células B reconhecidos, como inibidores da tirosina quinase de Bruton, por exemplo, ibrutinibe.
- Imunodeficiência hereditária grave (como doença granulomatosa crônica, deficiência de STAT-3 ou imunodeficiência combinada grave).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Doença aguda do enxerto contra o hospedeiro grau III ou IV envolvendo o intestino, pulmões ou fígado, refratária ao tratamento de primeira linha com esteroides.

#### Critérios clínicos:

- Aspergilose pulmonar
  - Presença de 1 dos 4 padrões a seguir na tomografia computadorizada (TC):
    - Lesões densas e bem circunscritas, com ou sem sinal do halo
    - Sinal do crescente aéreo
    - Cavidade
    - Consolidação em cunha e segmentar ou lobar
- Outras doenças pulmonares por fungos
  - Igual à aspergilose pulmonar, mas também incluindo o sinal do halo invertido
- Traqueobronquite
  - Úlcera traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara observados na análise broncoscópica
- Doenças sinonasais
  - Dor aguda localizada (incluindo dor irradiada para o olho)
  - Úlcera nasal com escara negra
  - Extensão dos seios paranasais através das barreiras ósseas, incluindo a órbita
- Infecção do sistema nervoso central
  - 1 dos 2 sinais a seguir:
    - Lesões focais na imagem
    - Realce meníngeo na ressonância magnética ou TC

#### Critérios micológico/microbiológico:

Qualquer fungo, por exemplo, espécies de *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* ou *Mucorales* recuperado por cultura de escarro, LBA, escovado brônquico ou aspirado

Detecção microscópica de elementos fúngicos no escarro, LBA, escovado brônquico ou aspirado, indicando fungo

- Traqueobronquite
  - *Aspergillus* recuperado por cultura de LBA ou escovado brônquico
  - Detecção microscópica de elementos fúngicos em LBA ou escovado brônquico indicando fungo
- Doenças sinonasais
  - Fungo recuperado por cultura de amostras de aspirado sinusal
  - Detecção microscópica de elementos fúngicos em amostras de aspirado sinusal indicando fungo
- Apenas aspergilose
  - Antígeno galactomanana
    - Antígeno detectado no plasma, soro, LBA ou LCR
    - Qualquer um dos seguintes:
      - Soro ou plasma único:  $\geq 1,0$
      - Líquido de LBA:  $\geq 1,0$
      - Soro ou plasma único:  $\geq 0,7$  e fluido BAL  $\geq 0,8$
      - LCR:  $\geq 1,0$
    - PCR para *Aspergillus*
      - Qualquer um dos seguintes:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Plasma, soro ou sangue total 2 ou mais testes de PCR consecutivos positivos
- Líquido de LBA 2 ou mais testes de PCR duplicados positivos
- Pelo menos um teste de PCR positivo em plasma, soro ou sangue total e um teste de PCR positivo em líquido de LBA
- Espécies de *Aspergillus* recuperadas por cultura de escarro, LBA, esfregaço brônquico ou aspirado

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

64

## Apêndice 2

### Cuidados e precauções dos testes do tipo ELISA de detecção de galactomanana

#### Dynamiker *Aspergillus* Galactomannan Assay

1. AMOSTRAS CONGELADAS DE SORO OU DE LÍQUIDO LBA ARMAZENADAS EM CONDIÇÕES DESCONHECIDAS PODEM FORNECER RESULTADOS IMPRECISOS DEVIDO À CONTAMINAÇÃO COM FUNGOS E/OU BACTÉRIAS.
2. Não use o kit ou quaisquer reagentes do kit após o prazo de validade indicado.
3. Não misture reagentes de outros kits com números de lote diferentes.
4. Coloque todos os reagentes à temperatura ambiente por pelo menos 30 minutos antes de usar.
5. Misture bem todos os reagentes antes de usar.
6. Misture bem a Solução de Lavagem Concentrada (R7) antes de preparar a Solução de Lavagem de LBA, tomando cuidado para evitar contaminação microbiana.
7. Não realize o teste na presença de vapores reativos (ácidos, álcalis, aldeídos) ou poeira, que podem afetar a atividade enzimática do Conjugado.
8. Para pipetagem manual de controles e amostras, use pontas de pipeta individuais para evitar a transferência de amostras.
9. Para garantir uma lavagem adequada dos poços, cumpra o número recomendado de ciclos de lavagem e garanta que todos os poços estejam completamente cheios e absorvam 40 segundos e depois esvaziem completamente. A lavagem não deve ser realizada manualmente com uma garrafa de compressão.
10. Não deixe a microplaca secar entre o final do ciclo de lavagem e a adição de reagentes.
11. Não use o mesmo recipiente para o Conjugado e a Solução de Substrato.
12. Não permita que o Conjugado ou a Solução de Substrato entrem em contato com metal ou íons metálicos.
13. Evite expor a Solução de Substrato à luz forte durante o armazenamento ou a incubação. Não permita que as soluções do substrato entrem em contato com um agente oxidante.
14. Evite o contato da Solução de Paragem com qualquer agente oxidante. Não permita que a Solução de Paragem entre em contato com íons metálicos ou metais.
15. Use materiais limpos e sem poeira (tubos, pontas, recipientes, etc.) para minimizar a possibilidade de contaminação com esporos de *Aspergillus* do meio ambiente. Como a galactomanana é estável ao calor, a esterilização do material utilizado não garante a ausência de antígeno contaminante. Materiais livres de pirogênio são ótimos, mas o material padrão pode ser usado com as devidas precauções.
16. Limitar a exposição de soluções (soro, fluido LBA, Solução de Tratamento de Amostras, Conjugado) ou recipientes abertos (placas, tubos, pipetas) ao ar.
17. Não jogue nenhum Conjugado não utilizado de volta no recipiente original. A aparência de uma cor azul indica que o reagente está contaminado e não deve ser usado.

#### Platelia *Aspergillus* Ag

##### 1. Precauções de saúde e segurança

Este kit de teste apenas deve ser manuseado por pessoal qualificado com formação em procedimentos laboratoriais e familiarizado com os potenciais perigos. Use vestuário de proteção, luvas e proteção ocular/facial adequados e manuseie adequadamente de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais.

O kit de teste contém componentes de sangue humano. Nenhum método de teste conhecido pode oferecer total garantia da ausência de agentes infeciosos. Por conseguinte, todos os derivados de sangue humano, reagentes e amostras humanas devem ser manuseados como meios capazes de transmissão de doença infeciosa, cumprindo

65

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

as Precauções Universais recomendadas para agentes patogénicos transmissíveis pelo sangue, conforme definido pelos regulamentos locais, regionais e nacionais.

Derrames biológicos: os derrames de material de origem humana devem ser tratados como potencialmente infeciosos. Os derrames que não contenham ácido devem ser imediatamente descontaminados, incluindo a área, materiais e quaisquer superfícies ou equipamento contaminados com derrames, com um desinfetante químico adequado eficaz para resíduos biológicos potencialmente perigosos (normalmente, uma diluição de 1:10 de lixívia de uso doméstico, 70-80% de etanol ou isopropanol, um iodóforo, como Wescodyne Plus a 0,5%, etc.), devendo ser limpos com um pano seco.

Os derrames que contenham ácido devem ser adequadamente absorvidos (limpos com um pano) ou neutralizados e a área deve ser enxaguada e limpa com um pano até ficar seca. Os materiais utilizados para absorver os derrames poderão requerer a eliminação de resíduos biologicamente perigosos. A área deverá ser descontaminada com desinfetantes químicos.

NOTA: Não coloque soluções que contenham lixívia na autoclave!

Elimine todas as amostras e materiais utilizados para realizar o teste como se estes contivessem um agente infecioso. Os resíduos laboratoriais, químicos ou biológicos perigosos devem ser manuseados e eliminados em conformidade com todos os regulamentos locais, regionais e nacionais.

## 2. Precauções relacionadas com o procedimento

### Preparação

- NÃO UTILIZE o kit se a embalagem de qualquer componente apresentar danos.
- NÃO UTILIZE reagentes expirados.
- Antes da utilização, aguarde 30 minutos até que os reagentes estabilizem à temperatura ambiente (18-30 °C).
- Misture muito bem cada reagente antes da utilização.
- Misture muito bem a solução de lavagem concentrada (R2) antes de preparar a solução de lavagem de trabalho, exercendo cuidado para evitar a contaminação microbial.
- Reconstitua cuidadosamente os reagentes, evitando qualquer contaminação.
- É preferível a utilização de equipamentos descartáveis. No caso de utilização de equipamentos de vidro, lave cuidadosamente e enxague com água desionizada.
- O ideal será a utilização de equipamentos isentos de pirogénios, embora seja possível utilizar equipamentos padrão em conjunto com as precauções adequadas. Utilize equipamentos limpos e isentos de pó (tubos, pontas, recipientes, etc.) para minimizar a possibilidade de contaminação com esporos de *Aspergillus* provenientes do ambiente. Visto que a galactomanana é estável em relação ao calor, a esterilização dos equipamentos utilizados não garante a ausência de antigénios contaminantes.
- Limite a exposição de soluções (soros, fluido BAL, Solução de Tratamento de Amostra, Conjugado) ou de recipientes abertos (placas, tubos, pipetas) ao ar.
- Não misture nem utilize reagentes de diferentes lotes num único teste.
- Não deixe que a microplaca seque entre o final da operação de lavagem e a distribuição de reagente.

● O nome do teste, assim como o número de identificação específico para o teste, estão escritos na estrutura de cada microplaca. O número de identificação específico é indicado também em cada tira. Platelia Aspergillus Ag: Número ID específico = 85

● Verifique o número de identificação específico antes da utilização. Se o número de identificação estiver em falta ou for diferente do número indicado correspondente ao ensaio a testar, a tira não deve ser utilizada.

● Não misture reagentes de outros kits com números de lotes diferentes, com exceção da Solução de Lavagem (R2, identificação\*: 20x de cor verde), o Cromogénio (R9, identificação\*: TMB coloração turquesa) e a Solução de Paragem (R10, identificação\*:1N coloração vermelha), desde que estes reagentes sejam rigorosamente equivalentes e que seja utilizado o mesmo número de lote na execução de um determinado teste. OBSERVAÇÃO: A Solução de Lavagem (R2, identificada\* a verde como 20x) não pode ser misturada com a Solução de Lavagem (R2 identificada\* a azul como 10X) fornecida nos kits de reagente da Bio-Rad. \* na etiqueta do frasco

● A preparação da solução de desenvolvimento ou da solução de trabalho de conjugado deve ser efetuada numa bandeja de plástico ou recipiente de vidro limpos. Recomenda-se o uso de recipientes de plástico descartáveis. No caso de utilização de um recipiente de plástico reutilizável, é possível limpá-lo embebendo-o de um dia para o outro em água destilada ou solução de lavagem. No caso de utilização de um recipiente de vidro, é possível lavá-lo com 1N HCl, enxaguar cuidadosamente com água destilada e deixar secar.

● A solução de desenvolvimento deve ser armazenada no escuro.

● A solução de desenvolvimento deve ser incolor. O aparecimento da cor azul indica que o reagente está contaminado e que não deve ser utilizado.

● A reação enzimática é muito sensível a ions metálicos. Por conseguinte, não permita que qualquer elemento metálico entre em contacto com as várias soluções de conjugado ou de substrato.

● Nunca utilize o mesmo recipiente para distribuir o conjugado e a solução de Cromogénio TMB.

#### **Processamento**

● AS AMOSTRAS DE SORO CONGELADAS ARMAZENADAS EM CONDIÇÕES DESCONHECIDAS PODEM DAR RESULTADOS FALSOS POSITIVOS DEVIDO À CONTAMINAÇÃO COM FUNGOS E/OU BACTÉRIAS.

● O cumprimento destas instruções de utilização é necessário de forma a assegurar o devido desempenho deste produto.

● Os controlos devem ser submetidos a tratamento por calor com a Solução de Tratamento de Amostra (R7), tal como as amostras de paciente, para servir como controlos de tratamento.

● Para o tratamento de amostras e controlos, os tubos devem ser colocados no dispositivo de aquecimento apenas quando for possível alcançar a temperatura prescrita no interior do tubo: 120 °C num bloco térmico e 100 °C num banho de água a ferver. Verifique se a temperatura está em conformidade com as especificações utilizando um termômetro calibrado instalado num tubo com óleo mineral e colocado no dispositivo de aquecimento.

● O cumprimento rigoroso da temperatura prescrita e do tempo de ciclo prescrito, assim como a utilização dos equipamentos recomendados, são fundamentais para o sucesso do teste.

- Caso seja utilizado um bloco térmico para processar amostras e controles, os tubos deverão encaixar perfeitamente nos poços para garantir um contacto próximo entre o tubo e a parede, possibilitando a máxima retenção de calor.
- Após ser iniciado, cada ciclo deste ensaio deverá decorrer até ao final sem qualquer interrupção. É aceitável um atraso inferior a 5 min entre duas fases.
- Verifique a precisão e o correto funcionamento das pipetas e de outros equipamentos.
- Nunca utilize o mesmo recipiente para distribuir o conjugado e a solução de Cromogênio TMB.
- Não realize o teste na presença de vapores reativos (vapores ácidos, alcalinos ou aldeídicos) ou de poeira que possam alterar a atividade enzimática do conjugado.
- Utilize uma ponteira de distribuição nova para cada amostra.
- A distribuição de amostra deve começar imediatamente após a distribuição do conjugado. O tempo de espera entre a dispensa do conjugado e as amostras não deve ultrapassar os 30 minutos.
- Siga cuidadosamente os procedimentos de lavagem descritos para obter o melhor desempenho de teste: respeite o número de ciclos de lavagem recomendado e certifique-se de que todos os poços são completamente cheios e completamente esvaziados em seguida. Com alguns instrumentos, poderá ser necessário otimizar o procedimento de lavagem (aumentar o número do ciclo da fase de lavagem e/ou o volume do tampão de lavagem para cada ciclo) para obter um nível aceitável de fundo DO para as amostras negativas.
- Consulte o seu contacto comercial local sobre adaptações e procedimentos especiais.

### **Aspergillus Antígeno ELISA**

#### **Avisos e precauções**

- O produto deve ser usado apenas por pessoal de laboratório treinado em um laboratório clínico ou de pesquisa.
- Se as embalagens dos reagentes estiverem visivelmente danificadas, não use o kit.
- Antes de usar o produto, leia atentamente as instruções de uso. Use apenas a versão válida fornecida com o produto.
- Não substitua ou misture os reagentes EUROIMMUN com reagentes de outros fabricantes.
- Os tampões de lavagem, substrato e soluções de parada podem ser trocados independente dos lotes se tiverem códigos idênticos (ver etiqueta). Todos os outros reagentes são lote-específicos e não devem ser combinados com outros lotes.
- Observe as Boas Práticas de Laboratório (BPL) e as diretrizes de segurança. Alguns dos reagentes contêm conservantes em concentrações não declaráveis. Evite o contato dos olhos e da pele com amostras e reagentes. Em caso de contato com os olhos ou com a pele, lave abundantemente com água. Remova e lave roupas contaminadas. Em caso de ingestão, procure orientação médica.
- Os materiais humanos usados testaram negativo para HBsAg, anti-HCV, anti-HIV-1 e anti-HIV-2. No entanto, todos os materiais devem ser tratados como sendo um perigo potencial e devem ser manuseados com cuidado.
- Amostras utilizadas: soro humano ou lavado broncoalveolar (LBA). Amostras de pacientes hemolisadas, ictéricas ou lipêmicas não devem ser usadas.

## Descarte de resíduos

- Amostras de pacientes, calibradores, controles e tiras de microplacas incubadas devem ser manuseados como lixo infecciosos. Todos os reagentes devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais de descarte.

## Controle de qualidade

- Para cada grupo de testes realizados, os valores de extinção dos calibradores e as unidades relativas e/ou razões determinadas para os controles positivo e negativo, devem ficar dentro dos limites definidos para o lote do kit relevante. Um certificado de controle de qualidade contendo estes valores de referência é incluso no kit. Se os valores especificados para os controles não forem alcançados, os resultados dos testes podem ser imprecisos e o teste deverá ser repetido.

## Limitações do procedimento

- Os resultados obtidos com o EUROIMMUN *Aspergillus* Antígeno ELISA só podem ser interpretados em conjunto com exames radiológicos, broncoscópicos e outros procedimentos de diagnóstico laboratorial (por exemplo: achados microbiológicos e histopatológicos) e a análise clínica.
- O resultado deste teste não é prova da presença ou ausência de uma doença. O kit é usado para dar suporte ao diagnóstico. Os resultados devem sempre ser interpretados em conjunto com os achados clínicos e outros testes diagnósticos.
- Um resultado negativo não exclui a presença de aspergilose invasiva. Especialmente nas fases iniciais da infecção, o antígeno pode não estar presente ou apenas estar presente em quantidades indetectáveis no soro e no LBA. Com casos clínicos suspeitos e resultados de soro ou LBA negativos, esclarecimento por meio de outros métodos diagnósticos e a investigação sorológica de uma amostra subsequente é recomendada.
- A contaminação de amostras com material contendo *Aspergillus* pode levar a resultados falsos positivos.
- A coleta e o armazenamento corretos das amostras são cruciais para os resultados dos testes.
- O pré-tratamento da amostra e controles requer aquecimento em temperatura estável e tempo suficiente para eficácia da preparação. Devido às variações ambientais (temperatura regional, uso de ar-condicionado), recomendamos o uso de bloco de aquecimento (termobloco) com tampa à temperatura entre 100°C e 110°C. Variações decorrentes do uso de diferentes tipos de tubo (material, volume 1,5ml/2,0ml, espessura da parede do tubo) podem afetar o tempo de incubação para até 20 minutos. Certifique-se que o tubo esteja em contato com a superfície de aquecimento. A validação interna do procedimento de preparação da amostra deve ser conduzida por cada laboratório a fim de garantir a qualidade dos resultados, de acordo com as boas práticas laboratoriais. Se necessário solicite auxílio do Suporte Técnico da EUROIMMUN.
- Resultados positivos sem os respectivos sintomas podem ser devidos ao consumo de diferentes alimentos como leite de vaca ou outros produtos. No caso de resultados falsos positivos, o esclarecimento dessas questões pode ser útil.
- Em pacientes que necessitam de diálise, podem ocorrer reações falso-positivas devido aos polissacarídeos contidos nas membranas de diálise.
- A administração de expansores de plasma pode causar resultados falso-positivos.
- Em amostras de pacientes tratados com antibióticos, como beta-lactâmicos, podem ocorrer reações falso-positivas devido a polissacarídeos contidos em alguns lotes.
- O teste não foi validado com amostras de bebês.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

• A atividade de ligação dos anticorpos e a atividade da enzima utilizada são dependentes da temperatura. Portanto, é recomendado usar uma incubadora ELISA ajustada termostaticamente em todas as três etapas de incubação. Quanto maior a temperatura ambiente durante a incubação do substrato, maiores serão os valores de extinção. No entanto, os calibradores estão sujeitos às mesmas influências, tais variações serão amplamente compensadas no cálculo do resultado.

• Lavagem insuficiente (por exemplo, menos de 3 ciclos de lavagem, volumes de tampão de lavagem muito pequenos ou tempos de reação muito curtos) podem levar a leituras de extinção falsas.

• Líquido residual ( $>10 \mu\text{l}$ ) remanescente nos poços de reagentes após a lavagem pode interferir com o substrato e levar a falsas leituras de extinção baixa.

• Os volumes de pipetagem, tempos de incubação, temperaturas e etapas de preparação indicados nas instruções de uso devem ser observados para evitar possíveis resultados incorretos.

• O ajuste parcial ou total do kit para uso em instrumentos para processamento automatizado de amostras ou outros dispositivos de dispensação de líquidos pode levar a diferenças entre os resultados obtidos pelo procedimento automatizado e pelo manual. É responsabilidade do usuário validar os instrumentos usados para que produzam resultados dentro da faixa permitida.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

70

### Apêndice 3

**Quadro 7.** Estratégia de busca nas bases de dados para acurácia do teste

Base de Dados	Estratégia de Busca	Títulos
MEDLINE	<pre> #1 (((aspergillosis, invasive pulmonary[MeSH Terms]) OR (aspergillosis, invasive pulmonary[Title/Abstract])) OR (aspergillus[Title/Abstract])) #2 - (((galactomannan[Supplementary Concept]) OR (galactomannan[Title/Abstract])) OR (enzyme immunoassay[Title/Abstract])) OR (plateia aspergillus[Title/Abstract]) #3 - (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR (diagnostic equipment[MeSH:noexp] OR diagnostic errors[MeSH:noexp] OR diagnostic imaging[MeSH:noexp] OR diagnostic services[MeSH:noexp])) OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) #4 - #1 AND #2 AND #3 Filters applied: Meta-Analysis, Systematic Review </pre>	22
EMBASE	<pre> #1 'invasive pulmonary aspergillosis'/exp OR 'aspergillus'/exp #2 'galactomannan'/exp OR 'galactomannan test'/exp OR 'enzyme immunoassay'/exp #3 'sensitivity and specificity'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp #4 - #1 AND #2 AND #3 #5 #4 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) </pre>	16
COCHRANE	<pre> #1 MeSH descriptor: [Invasive Pulmonary Aspergillosis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Aspergillus] explode all trees #3 #1 OR #2 #4 (galactomannan):ti,ab,kw #5 (galactomannan test):ti,ab,kw #6 ("immunoassay"):ti,ab,kw #7 #4 OR #5 OR #6 #8 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Data Accuracy] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques and Procedures] explode all trees #11 #8 OR #9 OR #10 #12 #3 AND #7 AND #11 </pre>	7
LILACS	<pre> ("bronchoalveolar lavage"OR "invasive pulmonary aspergillosis" OR aspergillus OR galactomannan) AND (immunocompromised OR immunosuppressed OR "hematologic malignanc**" OR transplant*) AND (accuracy OR sensitivity OR specificity OR "enzyme immunoassay") </pre>	3
Total		48

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Quadro 8.** Estratégia de busca nas bases de dados para outros desfechos

Base de Dados	Estratégia de Busca	Títulos
MEDLINE	#1 (((aspergillosis, invasive pulmonary[MeSH Terms]) OR (aspergillosis, invasive pulmonary[Title/Abstract])) OR (aspergillus[Title/Abstract])) #2 - (((galactomannan[Supplementary Concept]) OR (galactomannan[Title/Abstract])) OR (enzime immunoassay[Title/Abstract])) OR (plateia aspergillus[Title/Abstract]) #3 - #1 AND #2 Filters applied: Randomized Controlled Trial	14
EMBASE	#1 'invasive pulmonary aspergillosis'/exp OR 'aspergillus'/exp #2 'galactomannan'/exp OR 'galactomannan test'/exp OR 'enzyme immunoassay'/exp #3 'randomized controlled trial' #4 - #1 AND #2 AND #3	35
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Invasive Pulmonary Aspergillosis] explode all trees #2 ("invasive aspergillosis" OR "invasive pulmonary aspergillosis"):ti,ab,kw #3 #1 OR #2 #4 (galactomannan):ti,ab,kw #5 ("galactomannan index*"):ti,ab,kw #6 ("immunoassay"):ti,ab,kw #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7 Filter: Trials	45
LILACS	("bronchoalveolar lavage"OR "invasive pulmonary aspergillosis" OR aspergillus OR galactomannan) AND (immunocompromised OR immunosuppressed OR "hematologic malignanc*" OR transplant*) Filtro: Ensaio clínico controlado	2
Total		96

Relatório

## Apêndice 4

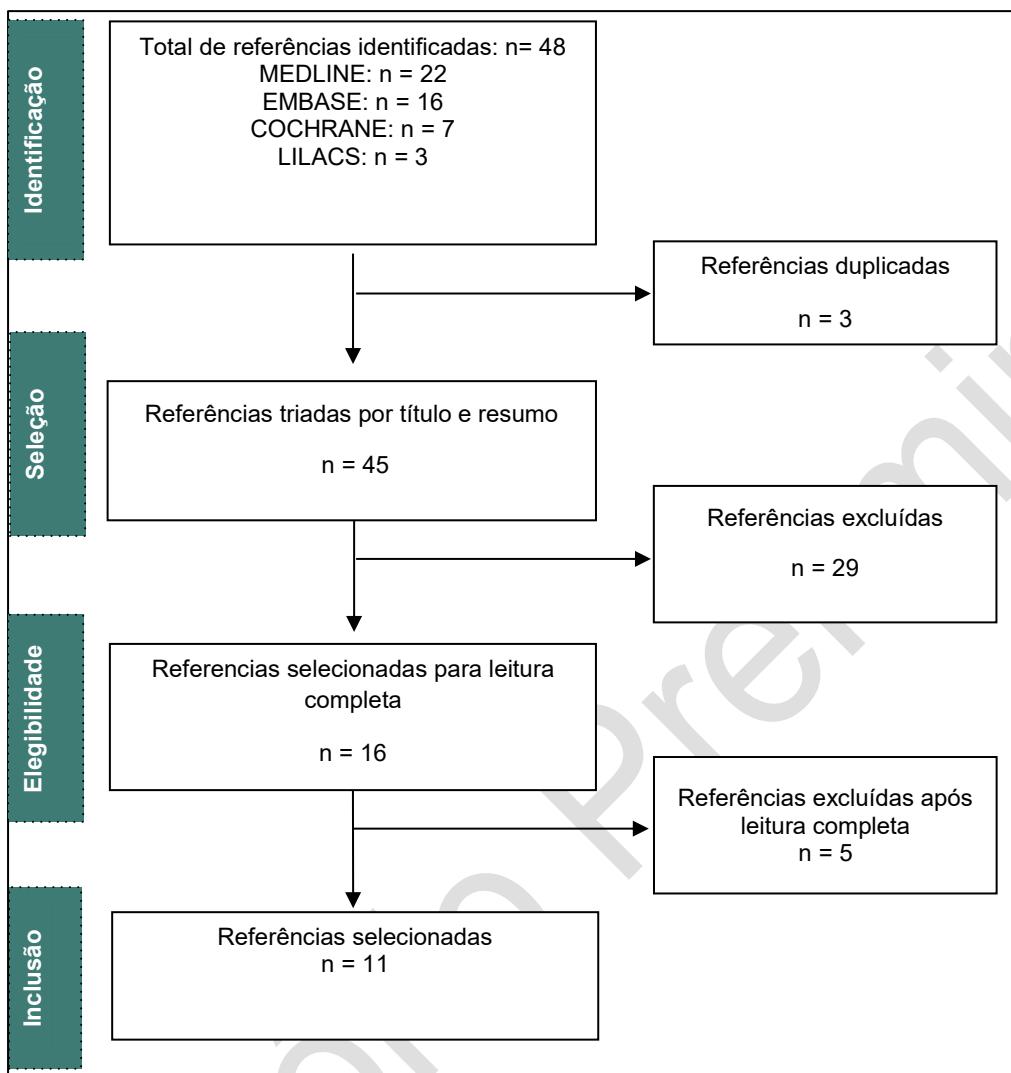
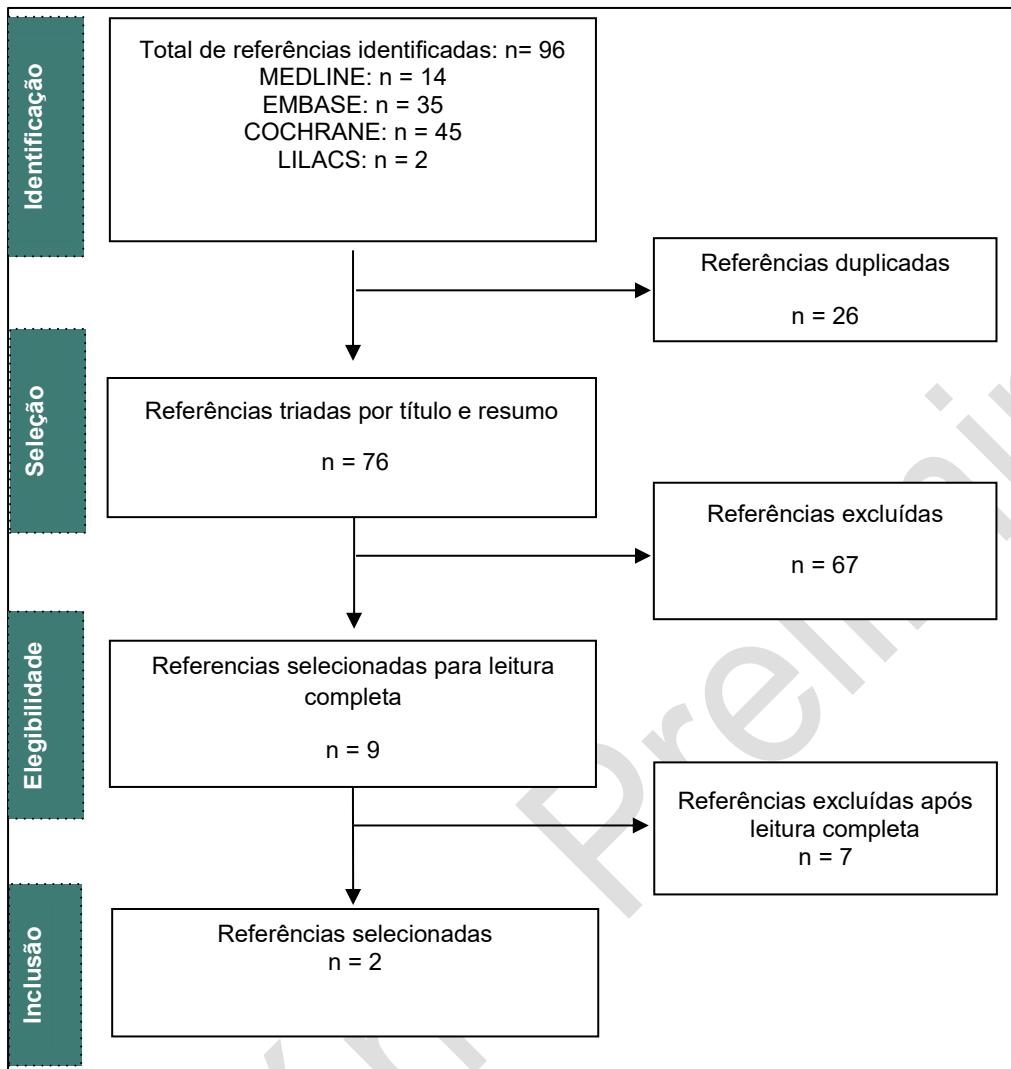


Figura 9. Fluxograma de seleção das evidências para acurácia

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



**Figura 10.** Fluxograma de seleção das evidências para os ensaios clínicos randomizados

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## Apêndice 5

**Tabela 9.** Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade, valores médios, limites inferior e superior utilizados na análise de sensibilidade determinística, tipo de distribuição da análise probabilística e fonte dos dados

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite Inferior	Limite Superior	Distribuição	Fonte
Prevalência aspergilose invasiva soro	0,11	0,07	0,16	Beta	Leeflang et al., 2015 (43)
Prevalência aspergilose invasiva LBA	0,16	0,06	0,26	Beta	Limite inferior: White et al., 2015 (23); superior: Wuniqemu et al., 2020 (46); média calculada (aritmética)
Letalidade diagnóstico precoce	0,41	0,20	0,61	Beta	Média: von Eiff et al., 1995 (28)
Letalidade diagnóstico tardio	0,90	0,71	1,00	Beta	Média: von Eiff et al., 1995 (28)
Probabilidade cultura positiva	0,56	0,51	0,62	Beta	Avni et al., 2011 (53)
Sensibilidade corte 0.5 (LBA)	0,88	0,75	1,00	Dirichlet	de Heer et al., 2019 (42)
Especificidade corte 0.5 (LBA)	0,81	0,71	0,91	Dirichlet	de Heer et al., 2019 (42)
Sensibilidade corte 1.0 (LBA)	0,78	0,61	0,95	Dirichlet	de Heer et al., 2019 (42)
Especificidade corte 1.0 (LBA)	0,93	0,87	0,98	Dirichlet	de Heer et al., 2019 (42)
Sensibilidade corte 0.5 (soro)	0,78	0,70	0,85	Dirichlet	Leeflang et al., 2015 (43)
Especificidade corte 0.5 (soro)	0,85	0,78	0,91	Dirichlet	Leeflang et al., 2015 (43)
Sensibilidade corte 1.0 (soro)	0,71	0,63	0,78	Dirichlet	Leeflang et al., 2015 (43)
Especificidade corte 1.0 (soro)	0,90	0,86	0,93	Dirichlet	Leeflang et al., 2015 (43)
Número de testes por paciente	2	1	4	Gamma	
Custo do teste (R\$)	34,42	24,00	69,44	Gamma	BPS
Custo da cultura (R\$)	11,73	9,39	14,08	Gamma	SIGTAP 02.02.08.013-7, fator de correção 2,8, limites $\pm 20\%$
Custo do voriconazol (R\$)	5.361,30	4.289,04	6.433,56	Gamma	<a href="https://www.mestradoinc.com.br/wp-content/uploads/2021/04/PTC-Voriconazol-Solange-Borges-da-S-Cordeiro.pdf">https://www.mestradoinc.com.br/wp-content/uploads/2021/04/PTC-Voriconazol-Solange-Borges-da-S-Cordeiro.pdf</a>

## Apêndice 6

### Análise de ranqueamento do RCEI entre a estratégias diagnósticas para aspergilose.

No LBA, quando analisados comparativamente, a “estratégia galactomanana 0,5” foi dominada pelas estratégias “galactomanana 1,0 e cultura” e “galactomanana 0,5 e cultura” (dominância estendida) conforme a Tabela 11.

**Tabela 10** Resultados comparativos entre as estratégias diagnósticas para aspergilose invasiva no LBA

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI (R\$)
Cultura	480,67	4,549	
GM 1,0	1.034,14	4,883	1.657,01
GM 1,0 e cultura	1.045,87	4,893	1.144,36
GM 0,5	1.660,88	4,931	15.955,29
GM 0,5 e cultura	1.672,61	4,937	2.097,99

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Após exclusão das estratégias dominadas, as estratégias restantes apresentam a hierarquia de custos e eficácia conforme Tabela 12.

**Tabela 11** Resultados comparativos entre as estratégias diagnósticas para aspergilose invasiva após exclusão das estratégias dominadas no LBA

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI (R\$)
Cultura	480,67	4,55	
GM 1,0 e cultura	1.045,87	4,89	1.641,75
GM 0,5 e cultura	1.672,61	4,94	14.199,64

GM: galactomanana; LBA: lavado broncoalveolar; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

No soro, quando analisados comparativamente, as estratégias “galactomanana 1,0” e “galactomanana 0,5” foram dominadas (dominância estendida) conforme Tabela 13.

**Tabela 12** Resultados comparativos entre as estratégias diagnósticas para aspergilose invasiva no soro

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI (R\$)
Cultura	344,52	4,775	
GM 1,0	964,71	4,988	2.914,35
GM 1,0 e cultura	976,45	4,997	1.223,28
GM 0,5	1.244,57	5,012	18.301,33
GM 0,5 e cultura	1.256,31	5,019	1.612,51

GM: galactomanana; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Após exclusão das estratégias dominadas, as estratégias restantes apresentam a hierarquia de custos e eficácia conforme Tabela 14.

**Tabela 13** Resultados comparativos entre as estratégias diagnósticas para aspergilose invasiva após exclusão das estratégias dominadas no soro

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade	RCEI (R\$)
Cultura	344,52	4,77	
GM 1,0 e cultura	976,45	5,00	2.841,42

76

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

GM 0,5 e cultura	1.256,31	5,02	12.763,63
------------------	----------	------	-----------

GM: galactomanana; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Relatório Preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

77



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**