

## ACURÁCIA DA DETECÇÃO DO ANTÍGENO GALACTOMANANA NO SORO PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DE ASPERGILOSE PULMONAR INVASIVA: UMA REVISÃO RÁPIDA

### ACCURACY OF SERUM GALACTOMANNAN ANTIGEN DETECTION FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS: A RAPID REVIEW

**BONFANTI**, Jéssica Weis<sup>1</sup>  
**DINIZ NETO**, Hermes<sup>2</sup>  
**OLIVEIRA**, Helder Cassio de<sup>3</sup>  
**BOTELHO**, Raquel Braz Assunção<sup>4</sup>  
**CAMARGO**, Erika Barbosa<sup>5</sup>

1. Farmacêutica, mestra, membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário Júlio Müller (EBSERH/HUJM/UFMT), [jessica.bonfanti@ebserh.gov.br](mailto:jessica.bonfanti@ebserh.gov.br).
2. Farmacêutico, doutor, membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário Júlio Müller (EBSERH/HUJM/UFMT), [hermes.dn@hotmail.com](mailto:hermes.dn@hotmail.com).
3. Farmacêutico, doutor, chefe da Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde e coordenador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário Júlio Müller (EBSERH/HUJM/UFMT), [helder.oliveira@ebserh.gov.br](mailto:helder.oliveira@ebserh.gov.br).
4. Nutricionista, doutora, professora titular e coordenadora do programa de pós-graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, colaboradora do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Diretoria Regional de Brasília, [raquelbabotelho@gmail.com](mailto:raquelbabotelho@gmail.com).
5. Nutricionista, doutora, professora do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPTS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Diretoria Regional de Brasília, [erika.barbosacamargo@gmail.com](mailto:erika.barbosacamargo@gmail.com).

## RESUMO

**Tecnologia:** Detecção do antígeno galactomanana no soro. **Contexto:** A aspergilose pulmonar invasiva (API) é uma infecção fúngica oportunista de grande risco para pacientes imunocomprometidos. A detecção do antígeno galactomanana no soro por meio de um imunoenensaio (ELISA) pode ser um teste não invasivo que auxilie no diagnóstico precoce da doença nestes pacientes. **Objetivo:** Avaliar a acurácia da detecção do antígeno galactomanana no soro para o diagnóstico precoce de aspergilose pulmonar invasiva. **Métodos:** Revisão rápida sistematizada sobre acurácia de diagnóstico. As bases de dados utilizadas na pesquisa foram: PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS e Cochrane Library. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta AMSTAR-2. **Resultados:** Foram selecionadas três revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de elegibilidade com as quais foi realizada uma análise descritiva dos dados encontrados. A avaliação da qualidade metodológica demonstrou que duas das revisões sistemáticas (RS) apresentaram qualidade criticamente baixa e uma das RS apresentou qualidade alta. **Conclusão:** A detecção da galactomanana sérica por ELISA pode ser um teste auxiliar no diagnóstico de

API, entretanto, possui várias limitações e deve ser utilizado juntamente com outros critérios diagnósticos do consenso do EORTC/MSG. Novas pesquisas devem ser fomentadas para avaliar a utilização do teste no tempo do diagnóstico e no monitoramento da API.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aspergilose Pulmonar Invasiva; Galactomanana; Sensibilidade e Especificidade; Acurácia; Revisão Sistemática.

## **ABSTRACT**

**Technology:** Detection of galactomannan antigen in serum. **Background:** Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is an opportunistic fungal infection of serious risk for immunocompromised patients. Detection of galactomannan antigen in serum by immunoassay (ELISA) could be a noninvasive test that contributes to the early diagnosis of the disease in this group of patients. **Objective:** To evaluate the accuracy of serum galactomannan antigen detection for the early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. **Methods:** Rapid review of diagnostic accuracy. Databases used in the search were: PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, and Cochrane Library. The methodological quality of the included studies was assessed using the AMSTAR-2 tool. **Results:** Three systematic reviews that satisfied the eligibility criteria were selected, and a descriptive analysis of the data found was performed. The methodological quality assessment showed that two of the systematic reviews (SR) presented critically low quality, and one of the SR presented high quality. **Conclusion:** Detection of serum galactomannan by ELISA may be a valuable test for diagnosing IPA; however, it has a series of limitations and should be used in conjunction with other diagnostic criteria of the EORTC/MSG consensus. Further research should be encouraged to evaluate the use of this assay, considering the time to diagnosis and IPA monitoring.

**KEYWORDS:** Invasive Pulmonary Aspergillosis; Galactomannan; Sensitivity and Specificity; Accuracy; Systematic Review.

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

**AMSTAR-2:** Escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**API:** Aspergilose Pulmonar Invasiva.

**DPOC:** Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

**ELISA:** Técnica de Imunoensaio Enzimático.

**EORTC/MSG:** Grupo de Infecções Fúngicas Invasivas da Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) e o Grupo de Micoses do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos da América.

**I<sup>2</sup>:** Teste estatístico I-quadrado que analisa a magnitude da heterogeneidade dos resultados

**IC 95%:** intervalo de confiança de 95%.

**IDO:** Índice de Densidade Óptica

**NLR:** *Negative Likelihood Ratio* é a razão que expressa quantas vezes é mais provável um resultado de teste negativo em quem tem a doença do que em quem não a tem.

**PLR:** *Positive Likelihood Ratio* é a razão que expressa quantas vezes é mais provável um resultado de teste positivo em quem tem a doença do que em quem não a tem

**QUADAS-2:** Escala *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* versão 2 para avaliação da qualidade de testes diagnósticos

**SROC:** *Summary Receiver Operating Characteristic*

**STARD:** Escala *Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy* para avaliação da qualidade de testes diagnósticos

**RCD:** Razão de Chances Diagnósticas

**ROC:** *Receive Operator Characteristic*

**RS:** Revisão(ões) Sistemática(s).

## INTRODUÇÃO

Os fungos das espécies de *Aspergillus* são amplamente distribuídos na natureza e a inalação de seus conídios, estruturas que facilmente se dispersam pelo ar, pode causar uma doença oportunista chamada de Aspergilose. Os esporos fúngicos inalados por indivíduos imunocompetentes são eliminados de modo geral pela defesa inata do organismo por meio dos macrófagos alveolares presentes no pulmão<sup>1,2</sup>, entretanto, indivíduos imunocomprometidos possuem um maior risco de apresentar uma variedade de sintomas respiratórios transitórios e evoluir para uma doença fúngica disseminada que pode ser fatal. A Aspergilose Pulmonar Invasiva (API) é uma infecção grave caracterizada pela proliferação do micélio do fungo nos tecidos pulmonares com subsequente necrose tecidual. A infecção pode também permanecer latente e, posteriormente, disseminar-se na corrente sanguínea, provocando choque séptico<sup>2,3</sup>.

O diagnóstico da API é limitado pela dificuldade de reconhecimento dos sintomas, pela baixa sensibilidade de testes micológicos clássicos e pelo longo período de cultivo de fungos filamentosos em hemoculturas, impossibilitando o reconhecimento precoce da infecção. Inclusive, é descrito que muitos casos de Aspergilose não são detectados antes do óbito do

paciente<sup>3,4</sup>. Desta forma, o diagnóstico é baseado em uma análise dos resultados do isolamento de espécies de *Aspergillus* em cultura utilizando materiais biológicos de sítios estéreis como lavado broncoalveolar e aspirado traqueal, do exame histopatológico do tecido pulmonar com evidência de invasão tecidual e na probabilidade do fungo realmente ser a causa dos sinais clínicos apresentados pelo paciente. Devido a estas questões, o diagnóstico de API é frequentemente referido dentro de uma escala de certeza como: possível, provável ou comprovado. Estas três definições de infecções fúngicas invasivas são padronizadas e atualizadas conforme critérios estabelecidos por consenso pelo grupo da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer/Grupo Cooperativo de Infecções Fúngicas Invasivas (EORTC) e o Grupo de Estudos de Micoses do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (MSG) de acordo com o descrito na tabela 1<sup>5-7</sup>. No Brasil, a API não é uma doença de notificação compulsória e a frequência de necropsias pulmonares é baixa, não sendo fidedignos os dados sobre a sua incidência e a sua condição epidemiológica. Portanto, acredita-se, que a prevalência desses casos é subestimada<sup>3</sup>.

Neste cenário de doença invasiva, as estruturas fúngicas também podem ser observadas a partir de biópsia de pulmão, representando um diagnóstico comprovado. No entanto, a realização de uma biópsia não é viável em alguns pacientes devido ao risco de sangramento ou outras complicações. Em pacientes com fatores de risco e características clínicas e/ou radiográficas sugestivas de API, a cultura de *Aspergillus* de secreções respiratórias já fornece uma evidência adequada da doença. Alguns estudos internacionais apontam mortalidade em torno de 60% em adultos com diagnóstico provável ou comprovado de API, podendo atingir mais de 75% em pacientes imunocomprometidos<sup>8-11</sup>.

Um dos principais constituintes das paredes celulares de *Aspergillus* é o polissacarídeo Galactomanana, que é liberado na corrente sanguínea do hospedeiro durante a infecção. O imunoenensaio enzimático (ELISA) é um teste de alta sensibilidade capaz de detectar 0,5 -1 ng/mL de Galactomanana, utilizando um anticorpo monoclonal para a detecção da galactofuranose que é sua porção antigênica<sup>12</sup>. Embora descrito como sendo específico de *Aspergillus*, sabe-se que a galactofuranose está presente em outros fungos, como o *Fusarium* (13). O teste de galactomanana no soro por ELISA autorizado pelo FDA sugere que um *cut-off*  $\geq 0.5$  ODI seja considerado como um resultado positivo. No entanto, o EORTC/MSG, propôs

em seu consenso um *cut-off* de  $\geq 1,0$  ODI para soro ou plasma, a fim de garantir uma maior probabilidade de certeza diagnóstica em ensaios clínicos<sup>7,14</sup>. Apesar da existência de ressalvas, este é um teste utilizado há mais de uma década na Europa e nos Estados Unidos como ferramenta no diagnóstico de API<sup>15</sup>.

Assim, identificar um teste que possua acurácia para a detecção do antígeno galactomanana para o diagnóstico precoce da API em soro, sem a necessidade de realização de um procedimento invasivo como a biópsia, é extremamente relevante para o manejo adequado da doença e para possibilitar um melhor prognóstico para os pacientes.

**Tabela 1:** Critérios para os diagnósticos de API conforme EORTC/MSG 2008.

<b>Diagnóstico de API COMPROVADA</b>
Exame histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de amostras de sítios estéreis coletados por punção ou biópsia com presença de hifas e com evidência de dano tecidual ou resultado positivo de cultura para <i>Aspergillus</i> em amostra obtida por procedimento estéril de um sítio normalmente estéril que possua evidência clínica ou radiológica de doença infecciosa.
<b>Diagnóstico de API PROVÁVEL</b>
<b>Fatores do hospedeiro (presença de, pelo menos, um):</b> Histórico recente de neutropenia ( $< 500$ neutrófilos/mm <sup>3</sup> por mais de 10 dias) Receptor de transplante de células-tronco alogênico Uso prolongado de corticosteroides (dose mínima média de 0,3 mg/kg/dia por mais de 3 semanas) Tratamento com imunossupressores de células T, como ciclosporina, inibidores de TNF alfa, anticorpos monoclonais específicos ou análogos de nucleosídeos nos últimos 90 dias Imunodeficiência grave (como doença granulomatosa crônica)
<b>Critérios microbiológicos (presença de, pelo menos, um):</b> Cultura, citologia ou microscopia direta positiva para fungos no escarro, lavado broncoalveolar, amostra de escova brônquica ou aspirado sinusal Resultado positivo para antígeno de galactomanana no plasma, soro, lavado broncoalveolar ou líquido cefalorraquidiano Resultado positivo para beta-D-glucana no soro
<b>Critérios clínicos (presença de, pelo menos, um sinal na tomografia computadorizada indicando doença fúngica do trato respiratório inferior, temporalmente consistente com a infecção):</b> Lesões densas e bem circunscritas com ou sem sinal do halo Sinal do crescente aéreo Cavitações
<b>Diagnóstico de API POSSÍVEL</b>
Presença de fatores do hospedeiro e de evidências clínicas consistentes, porém ausência de suporte microbiológico

**Fonte:** Adaptado de De Pauw et al. 2008.

## OBJETIVO

Avaliar a acurácia da detecção do antígeno galactomanana no soro para o diagnóstico precoce de aspergilose pulmonar invasiva.

## MÉTODOS

Este estudo é uma revisão rápida sistematizada sobre acurácia de diagnóstico com registro do protocolo na plataforma Open Science Framework (OSF) [osf.io/nyf3g](https://doi.org/10.17605/OSF.IO/28HJB) (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/28HJB>). O acrônimo População, Teste índice, Padrão de Referência e Desfecho (PIRO) foi utilizado para descrever os componentes relacionados à identificação do problema e a elaboração da pergunta de pesquisa: "A detecção do antígeno galactomanana no soro em comparação aos exames padrão-ouro de histopatologia/citopatologia pulmonar e/ou biópsia de pulmão auxilia na agilidade do diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva?" O acrônimo foi definido como: P – amostras de pacientes com aspergilose pulmonar invasiva, I – Detecção por ELISA do antígeno galactomanana no soro, R – Exame histopatológico/citopatológico pulmonar ou biópsia de pulmão, O – Sensibilidade e Especificidade, Acurácia, Valor Preditivo Positivo e Valor Preditivo Negativo.

**Bases da literatura e estratégia de busca:** As bases utilizadas na pesquisa foram: BVS Saúde, PubMed, Cochrane, Embase e Scopus. Os descritores utilizados na busca foram: "Invasive Pulmonary Aspergillosis", "galactomannan", "Sensitivity and Specificity", "Data Accuracy", "Systematic Review", "Validation Study", "Evaluation Study". A estratégia de busca completa pode ser consultada no Apêndice I – Estratégias de busca. Para gerenciar as referências encontradas e realizar a remoção das duplicatas, foi utilizado o software Mendeley.

**Seleção dos estudos:** A primeira etapa de seleção dos estudos foi realizada por dois revisores independentes por meio do software RAYYAN para a leitura dos títulos e resumos, conforme os critérios de elegibilidade do estudo. Os critérios de inclusão dos estudos foram: estudos que avaliaram testes diagnósticos com antígeno galactomanana, soro como material biológico de investigação, exame histopatológico/citopatológico pulmonar ou biópsia de pulmão como comparadores padrão-ouro e revisões sistemáticas. Os critérios de exclusão foram: estudos que

avaliaram antígeno galactomanana para diagnóstico de outras doenças fúngicas, outros materiais biológicos de investigação, outros testes diagnósticos, estudos com animais, estudos publicados como resumos de eventos científicos, publicações escritas em mandarim. Um terceiro revisor foi consultado para a discussão das discordâncias. Em uma segunda etapa, os artigos foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade descritos acima. Durante esta leitura, foi observado que houve uma dificuldade em encontrar estudos de revisão sistemática que apresentassem os comparadores padrão-ouro exame histopatológico/citopatológico pulmonar ou biópsia de pulmão, uma vez que o diagnóstico da API é difícil e necessita de inúmeros critérios para ser estabelecido. Desta forma, foi necessário que os critérios do EORTC/MSG fossem acrescentados como comparadores de referência, alterando o protocolo de estudo original.

**Extração e análise dos dados:** As seguintes variáveis dos artigos selecionados foram extraídas para um formulário do Microsoft Excel para a análise dos dados: autor, ano, fonte, tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo da amostra, objetivo do estudo, intervenção, comparadores, desfechos primários e secundários, limitações do estudo e conclusão dos autores. A partir deste formulário, foi realizada uma análise descritiva dos dados encontrados que estão resumidas no Quadro 1.

**Avaliação de qualidade da evidência:** O instrumento utilizado para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi o AMSTAR-2 (16), realizado por dois revisores independentes. Esta escala é composta por 16 itens (Apêndice II), que devem ser respondidos como SIM, PARCIALMENTE SIM, NÃO e SEM-METANÁLISE. O AMSTAR-2 gera uma classificação geral da qualidade metodológica que é baseado nos itens críticos da escala (itens 2, 4, 7, 9, 11, 13 e 15), de acordo com o descrito abaixo:

- **Alta:** Nenhuma ou uma falha nos itens não críticos e nenhuma falha nos itens críticos;
- **Moderada:** Mais de uma falha nos itens não críticos e nenhuma falha nos itens críticos;
- **Baixa:** Uma falha nos itens críticos (com ou sem falhas nos itens não críticos);
- **Criticamente baixa:** Mais de uma falha nos itens críticos (com ou sem falhas nos itens não críticos).

## RESULTADOS

Bonfanti JW, Diniz Neto H, Oliveira HC, Botelho RBA. Acurácia da detecção do antígeno galactomanana no soro para o diagnóstico precoce de aspergilose pulmonar invasiva: uma revisão rápida. Rev. Cient. Esc. Estadual Saúde Pública Goiás "Cândido Santiago". 2023;9(9f0-EE3):1-18.

A busca foi realizada no dia 6 de fevereiro de 2023. Inicialmente foram recuperados 501 estudos elegíveis, dos quais 119 eram estudos duplicados. O restante dos estudos (n=382) foi selecionado para a leitura de títulos e resumos, sendo excluídos os que não atenderam aos critérios de inclusão, tais como: artigos que não continham dados de acurácia diagnóstica, artigos de revisão teórica sobre o tema, artigos nos quais as amostras biológicas utilizadas não eram soro e artigos em que a população estudada não possuía suspeita de API. Um total de 36 estudos foi avaliado por meio da leitura completa, sendo excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de elegibilidade expostos anteriormente. Ao final, três Revisões Sistemáticas (RS) foram elegíveis para o presente estudo<sup>17-19</sup>. O processo de seleção completo pode ser visualizado na Figura 1.

Os estudos incluídos abrangeram um total de 8555 participantes em 23 países diferentes, com 764 participantes possuindo diagnóstico comprovado ou provável de API nos estudos de Leeflang et al. (2015) e Tong et al. (2018). No estudo de Wuniqiemu et al. (2020) não está bem claro em quais escalas de certeza dos critérios EORTC/MSG que os 380 participantes com diagnóstico de API foram classificados. É importante destacar que as três RS apresentaram um total de 85 estudos, nos quais 4 estudos apresentaram-se sobrepostos entre as RS de Leeflang et al. (2015) e Tong et al. (2018) e 2 estudos entre as RS de Leeflang et al. (2015) e Wuniqiemu et al. (2020), havendo uma provável sobreposição entre participantes do total apurado.

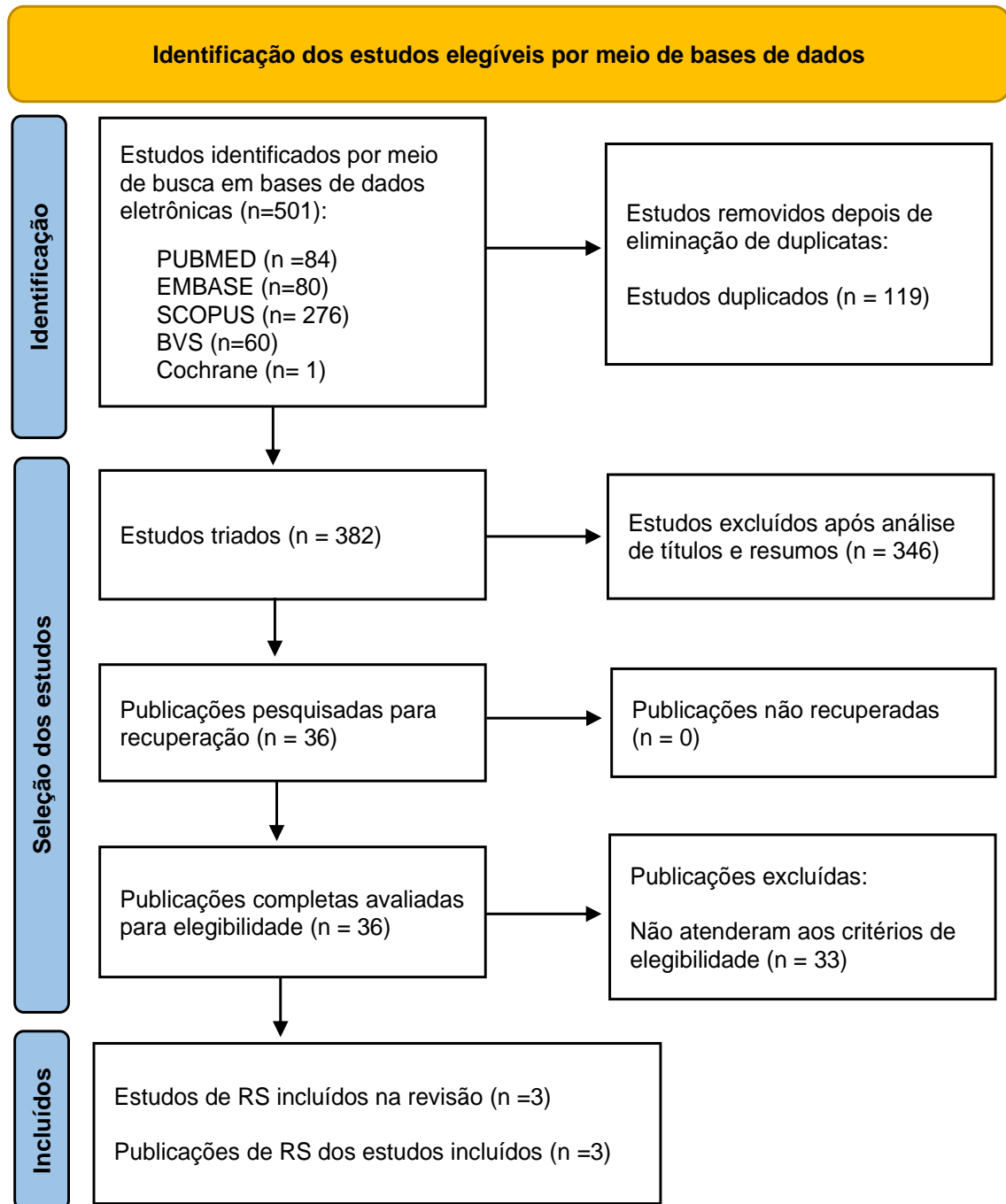
Todas as RS utilizaram o método de detecção de galactomanana por meio de ELISA e utilizaram os critérios EORCT/MSG como comparador padrão para o diagnóstico de API. Para avaliar a qualidade metodológica dos estudos primários das RS, Leeflang et al. (2015) e Tong et al. (2018) utilizaram o instrumento de avaliação para estudos de acurácia diagnóstica QUADAS-2<sup>20</sup> e Wuniqiemu et al. (2020) não realizou esta avaliação para os seus estudos primários.

As principais características das RS incluídas foram descritas no Quadro 1 e em maior detalhe no Apêndice III. Os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-2 foram apresentados no Apêndice II. De acordo com esta escala, os estudos de Tong et al. (2018) e Wuniqiemu et al. 202 apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa e a RS de Leeflang et al. (2015) apresentou qualidade metodológica alta, sendo uma RS de



publicação da base de dados Cochrane.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de seleção e elegibilidade dos estudos incluídos



Fonte: Própria.

**Quadro 1** – Características das revisões sistemáticas incluídas na revisão rápida.

Autor/Ano	Leeflang et al. 2015 <sup>17</sup>
Objetivo	Avaliar a acurácia diagnóstica da detecção de galactomanana no soro para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, com valores de <i>cut-off</i> diferentes para a positividade do teste.
Número de estudos incluídos	54 estudos incluídos na revisão (50 nas meta-análises)
Países dos estudos primários	Alemanha, Bélgica, China, Coreia do Sul, Escócia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Holanda, Índia, Irã, Itália, Japão, Nova Zelândia, Reino Unido, Romênia, Suíça, Tailândia, Taiwan, Tunísia e Turquia.
Intervenção	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando 3 <i>cut-off</i> : 0,5 – 1,0 – 1,5 IDO
Comparador de Referência	Os critérios do EORTC/MSG
Desfechos avaliados	Sensibilidade e Especificidade
Características dos participantes	Pacientes imunocomprometidos dentro dos seguintes grupos: - pacientes com enfermidades hematológicas malignas, recebendo transplante de células-tronco hematopoiéticas, quimioterápicos ou medicamentos imunossupressores; - receptores de transplante de órgãos sólidos e outros pacientes que estão em uso de medicamentos imunossupressores por um longo período de tempo; - pacientes com câncer que estão recebendo quimioterápicos; - pacientes com patologias que comprometem o sistema imunológico, como HIV/AIDS e doença granulomatosa crônica.
Qualidade da RS	ALTA
Autor/Ano	Tong et al. 2018 <sup>18</sup>
Objetivo	Avaliar o valor diagnóstico da detecção de galactomanana sérica para a aspergilose invasiva em pacientes pediátricos, com valores de <i>cut-off</i> de 0,5 IDO.
Número de estudos incluídos	17 estudos incluídos na revisão sistemática
Países dos estudos primários	Alemanha, Coreia, Estados Unidos, França, Holanda, Índia, Irã, Israel, Itália e Turquia
Intervenção	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando <i>cut-off</i> de 0,5 IDO
Comparador de Referência	Os critérios do EORTC/MSG 2008
Desfechos avaliados	Sensibilidade, Especificidade, RCD, PLR, NRL

<b>Características dos participantes</b>	Pacientes pediátricos na faixa etária de 0-21 anos com diagnóstico de aspergilose invasiva
<b>Qualidade da RS</b>	CRITICAMENTE BAIXA
<b>Estudo</b>	<b>Wuniqiemu et al. 2020<sup>19</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a acurácia da detecção de galactomanana sérica no diagnóstico da API em pacientes hospitalizados com DPOC gravemente enfermos.
<b>Número de estudos incluídos</b>	14 estudos foram envolvidos na meta-análise
<b>Países dos estudos primários</b>	China e Espanha
<b>Intervenção</b>	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando 2 <i>cut-offs</i> : 0,5 – 1,0 IDO
<b>Comparador de Referência</b>	EORTC/MSG
<b>Desfechos avaliados</b>	Sensibilidade, Especificidade, RCD
<b>Características dos participantes</b>	Pacientes hospitalizados com DPOC gravemente enfermos
<b>Qualidade da RS</b>	CRITICAMENTE BAIXA

Fonte: Própria

O estudo de Leeflang et al. (2015), demonstra que, para um valor de *cut-off* de 0,5 ODI em uma população de 200 pacientes com uma prevalência média geral de doença de 11%, cinco pacientes que têm aspergilose invasiva não seriam diagnosticados (sensibilidade de 78% e 22% de falsos negativos) e 27 pacientes seriam tratados desnecessariamente ou encaminhados desnecessariamente para testes adicionais (especificidade de 85% e 15% de falsos positivos). Já no caso da utilização de um *cut-off* de 1,5 ODI na mesma população, isso significaria que 8 pacientes com aspergilose invasiva não seriam diagnosticados (sensibilidade de 63% e 37% de falsos negativos) e 13 pacientes seriam tratados ou encaminhados para novos testes desnecessariamente (especificidade de 93% e 7% de falsos negativos).

Wuniqiemu et al. (2021) demonstram que os testes apresentaram maior acurácia (em termos de

RCD) para valores de *cut-off* 1,0 ODI e baixa heterogeneidade em comparação com o *cut-off* de 0,5 ODI. Por isso, valores de *cut-off* ainda precisam ser mais bem estudados e os resultados destes testes devem ser interpretados com cautela devido à heterogeneidade apresentada nos estudos.

Ao avaliar apenas *cut-off* de 0,5 ODI, Tong et al. (2018) observaram que um resultado positivo de galactomanana no soro aumenta a probabilidade de um diagnóstico de API de 20% para 63% nos pacientes pediátricos (faixa de idade de 0-21 anos) estudados e, por outro lado, um resultado negativo reduz a probabilidade do diagnóstico em apenas 4%. No entanto, houve uma heterogeneidade significativa na maioria dos estudos primários.

As principais evidências analisadas para cada desfecho encontrado estão resumidas na Tabela 2.

**Tabela 2:** Resumo das principais evidências analisadas.

Desfecho	Resultado	Autor/Ano
<b><i>Cut-off 0,5 ODI</i></b>		
Sensibilidade (IC 95%)	0,78 (0,70-0,8)	Leeflang et al. 2015
	0,85 (0,72-0,93)	Tong et al. 2018
	0,57 (0,37-0,75)	Wuniquiemu et al. 2020
Especificidade (IC 95%)	0,85 (0,78-0,91)	Leeflang et al. 2015
	0,88 (0,80-0,93)	Tong et al. 2018
	0,92 (0,85-0,96)	Wuniquiemu et al. 2020
RCD (IC 95%)	41,16 (21,48-78,86)	Tong et al. 2018
	15 (6-38)	Wuniquiemu et al. 2020
<b><i>Cut-off 1,0 ODI</i></b>		
Sensibilidade (IC 95%)	0,71 (0,63-0,78)	Leeflang et al. 2015
	0,57 (0,39-0,73)	Wuniquiemu et al. 2020
Especificidade (IC 95%)	0,90 (0,86-0,93)	Leeflang et al. 2015
	0,96 (0,93-0,98)	Wuniquiemu et al. 2020
RCD (IC 95%)	33 (15-70)	Wuniquiemu et al. 2020
<b><i>Cut-off 1,5 ODI</i></b>		
Sensibilidade (IC 95%)	0,71 (0,63-0,78)	Leeflang et al. 2015

<b>Especificidade (IC 95%)</b>	0,93 (0,89-0,97)	Leeflang et al. 2015
<b>RCD (IC 95%)</b>	Não avaliada	

**Fonte:** Própria

## DISCUSSÃO

Os estudos de Tong et al. (2018) e Wuniqiemu et al. (2021) expõem dados de Razão de Chances Diagnósticas (RCD) para a avaliação da acurácia, metodologia esta que é criticada por Leeflang et al. (2015) em sua revisão, uma vez que a RCD não considera a importância relativa de resultados falso negativos ou falso positivos. Um teste com uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 90% tem o mesmo RCD que um teste com uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 70%, porém, como demonstra em seu estudo, a falta de um paciente doente (falso negativo) pode ocasionar uma piora do prognóstico com consequências clínicas que não são idênticas àquelas de um tratamento desnecessário a um paciente não doente (falso positivo).

De acordo com os critérios do EORTC/MSG, o diagnóstico de API pode ser definido como: possível, provável ou comprovado. A correspondência dos critérios para cada definição pode influenciar os resultados dos estudos abordados nessa revisão, uma vez que a associação entre o resultado da galactomanana sérica e os verdadeiros resultados de outros testes invasivos subjacentes podem estar incluídos na categorização de "probabilidades" ou "possibilidades"<sup>17</sup>. Tong et al. (2018) sugere que o teste de detecção de galactomanana é um coadjuvante útil para o diagnóstico da API pediátrica, apesar do teste nem sempre ser suficientemente sensível ou específico para estes pacientes. O estudo destaca que para um diagnóstico mais preciso da API, os resultados da análise de galactomanana sérica devem ser interpretados em conjunto com os achados clínicos<sup>18</sup>.

Outros estudos avaliando a galactomanana sérica relatam valores preditivos positivos relativamente baixos (<50%) e valores preditivos negativos altos (>90%). Estes valores são em grande parte devido à baixa prevalência da doença, mesmo quando medidos em populações de alto risco (geralmente <20%). Portanto, é importante considerar o contexto clínico para determinar a probabilidade de infecção<sup>21</sup>, o que vai de encontro aos resultados e limitações encontrados nos estudos desta revisão.

Além disso, outros investigadores sugeriram o uso da galactomanana sérica para triagem (semanal ou duas vezes por semana) a fim de detectar a API antes do desenvolvimento de sinais ou sintomas clínicos<sup>22</sup>. O uso de estratégias baseadas em biomarcadores como a galactomanana permite a diminuição do uso empírico da terapia antifúngica para sintomas como febre que não cede com o uso de antimicrobianos e aumento de terapia preventiva baseada em resultados positivos de testes com biomarcadores<sup>7,23</sup>. O teste de galactomanana sérica ainda possui a vantagem de não ser um teste invasivo, podendo ser avaliado em pacientes graves. Em alguns destes pacientes, inclusive pode ser o único teste disponível<sup>17</sup>.

Estudos demonstram que o monitoramento em série da galactomanana no soro pode ter valor prognóstico, uma vez que pacientes com resultados persistentemente positivos foram significativamente mais propensos ao óbito e a ter a API comprovada por autópsia do que aqueles com testes negativos<sup>24</sup>. O valor sérico de galactomanana no momento do diagnóstico de API e a sua diminuição uma semana após foram preditivos de mortalidade por todas as causas<sup>25</sup>.

Leeflang et al. (2015) ainda levanta a questão do uso de terapia antifúngica como fonte de heterogeneidade do estudo, demonstrando não haver um efeito significativo na sensibilidade ou na especificidade nestes casos, porém em estudos nos quais os pacientes foram tratados curativamente, a sensibilidade foi ligeiramente maior do que em estudos que não relataram tratamento durante o período de estudo<sup>17</sup>.

Outro fator importante abordado foi o tempo entre o teste índice e o padrão de referência. O padrão de referência é composto pelos critérios do EORTC/MSG e, portanto, o diagnóstico final poderia ter sido feito em vários pontos de tempo e em intervalos de tempo diferentes a partir do teste índice. Se o tempo entre o teste índice e o padrão de referência for muito longo, o verdadeiro estado da doença do paciente pode mudar até o momento em que o padrão de referência seja avaliado<sup>17</sup>.

O presente estudo possui uma publicação com alta qualidade metodológica, sendo uma fonte de informação valiosa para a revisão. Além disso, foi possível discutir as potencialidades e fraquezas do teste. No entanto, uma das limitações do estudo pode ter sido a não verificação das referências citadas nos artigos selecionados, podendo ter deixado alguma revisão

importante de fora da seleção.

## **CONCLUSÃO**

As evidências de duas RS de qualidade metodológica criticamente baixa e uma RS de qualidade alta demonstram que a detecção da galactomanana sérica por ELISA pode ser um teste auxiliar para o diagnóstico de API por ser um método não invasivo, de fácil realização em pacientes gravemente enfermos e que não causa prejuízo ou desconfortos a esses pacientes. No entanto, este é um teste que nem sempre é suficientemente específico ou sensível para um diagnóstico precoce de API, devendo ser utilizado juntamente com outros critérios diagnósticos como os do consenso do EORTC/MSG. Uma vez que o próprio diagnóstico da doença depende de uma série de critérios e o teste de detecção da galactomanana sérica possui diversas limitações que puderam ser demonstradas nesses estudos, não foi possível constatar a acurácia do teste em relação ao diagnóstico precoce da API. Assim, novas pesquisas devem ser fomentadas para avaliar a utilização da detecção da galactomanana sérica por ELISA no tempo do diagnóstico e no monitoramento da API.

## **DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES**

Os autores declaram que não possuem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

## **FINANCIAMENTO**

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3.

## **REFERÊNCIAS**

1. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Enemy of the (immunosuppressed) state: An update on the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* infection. *Br J Haematol.* agosto de 2010;150(4):406–17.

2. Brahm A, Segal H. Medical Progress. N Engl J Med. 2009;360:1870–84.
3. Migott GB, Santos FM dos, Pagnussat LR, Barbosa B, Barbosa G da L, Hahn SR. Perfil Clínico e Epidemiológico de Pacientes com Suspeita de Aspergilose Pulmonar em Hospital do Estado Rio Grande do Sul, Brasil. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção [Internet]. 16 de janeiro de 2017 [citado 6 de fevereiro de 2023];7(1):34–9. Disponível em: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7154>
4. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Ráčil Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. J Antimicrob Chemother [Internet]. janeiro de 2011 [citado 6 de fevereiro de 2023];66 Suppl 1(SUPPL. 1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177400/>
5. Ascioğlu 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. Clin Infect Dis [Internet]. 1º de janeiro de 2002 [citado 6 de fevereiro de 2023];34(1):7–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731939/>
6. 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. Clin Infect Dis [Internet]. 15 de junho de 2008 [citado 6 de fevereiro de 2023];46(12):1813–21. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18462102/>
7. Peter Donnelly J, 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. Clin Infect Dis [Internet]. 15 de setembro de 2020 [citado 6 de fevereiro de 2023];71(6):1367–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802125/>
8. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brücker G, Béclère A, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: A six-year multicentric survey in the Greater Paris area. Journal of Hospital Infection [Internet]. agosto de 2002 [citado 7 de fevereiro de 2023];51(4):288–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183144/>
9. Garcia-Vidal C, Peghin M, Cervera C, Gudiol C, Ruiz-Camps I, Moreno A, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis. PLoS One [Internet]. 24 de março de 2015 [citado 7 de fevereiro de 2023];10(3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25803853/>



10. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, De Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1º de dezembro de 2001 [citado 7 de fevereiro de 2023];33(11):1824–33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11692293/>
11. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004–2013. *BMC Public Health* [Internet]. 17 de maio de 2019 [citado 7 de fevereiro de 2023];19(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101036/>
12. Kudoh A, Okawa Y, Shibata N. Significant structural change in both O- and N-linked carbohydrate moieties of the antigenic galactomannan from *Aspergillus fumigatus* grown under different culture conditions. *Glycobiology* [Internet]. 1º de janeiro de 2015 [citado 6 de fevereiro de 2023];25(1):74–87. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187160/>
13. Tortorano AM, Esposito MC, Prigitano A, Grancini A, Ossi C, Cavanna C, et al. Cross-reactivity of *Fusarium* spp. in the *Aspergillus* Galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. março de 2012 [citado 8 de fevereiro de 2023];50(3):1051–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205818/>
14. Mercier T, Castagnola E, Marr KA, Wheat LJ, Verweij PE, Maertens JA. Defining Galactomannan Positivity in the Updated EORTC/MSGERC Consensus Definitions of Invasive Fungal Diseases. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de março de 2021 [citado 27 de março de 2023];72(Suppl 2):S89–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33709125/>
15. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* [Internet]. 5 de abril de 2007 [citado 7 de fevereiro de 2023];163(4):191–202. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-007-9010-2>
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 21 de setembro de 2017 [citado 23 de março de 2023];358:4008. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008>
17. Leeflang MMG, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJPM, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 30 de dezembro de 2015 [citado 4 de maio de 2023];2015(12). Disponível em: [/pmc/articles/PMC6483812/](https://pmc/articles/PMC6483812/)
18. Tong T, Shen J, Xu Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive

- aspergillosis in pediatric patients: A meta-analysis. *Microb Pathog* [Internet]. 2018;118:347–56. Disponível em:  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.059>
19. Wuniquiemu 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* [Internet]. 2020;3(2):131–42. Disponível em:  
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015915506&from=export>
  20. Whiting PF, Reitsma JB, Leeflang MMG, Sterne JAC, Bossuyt PMM, Rutjes AWSS, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):529–36.
  21. Marr KA, Leisenring W. Design issues in studies evaluating diagnostic tests for aspergillosis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de setembro de 2005 [citado 27 de março de 2023];41 Suppl 6(6 SUPPL.). Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16108003/>
  22. 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* [Internet]. junho de 2013 [citado 27 de março de 2023];13(6):519–28. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639612/>
  23. 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. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de agosto de 2016 [citado 27 de março de 2023];63(4):e1–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365388/>
  24. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, Zhao W, Kocoglu MH, Barlogie B, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1º de maio de 2008 [citado 27 de março de 2023];46(9):1412–22. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18419445/>
  25. Koo S, Bryar JM, Baden LR, Marty FM. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1º de abril de 2010 [citado 27 de março de 2023];48(4):1255–60. Disponível em: <https://journals.asm.org/journal/jcm>

## APÊNDICES

### APÊNDICE I – Estratégias de busca utilizadas.

Base de dados	Estratégia de Busca
BVS	<p>(mh:"Invasive Pulmonary Aspergillosis" OR (Aspergilosis Pulmonar Invasiva) OR (Aspergilose Pulmonar Invasiva) OR (Aspergilose Pulmonar Crônica Necrotizante) OR (Aspergilose Pulmonar Necrosante Crônica) OR (Aspergilose Pulmonar Necrotizante Crônica) OR (Micose Broncopulmonar Alérgica) OR (Micoses Broncopulmonares Alérgicas ) OR mh:C01.703.080.768.750\$ OR mh:C01.703.492.688\$ OR mh:C08.381.472.850.750\$) AND ("galactomannan" OR "galactomanana") AND (mh:"Sensitivity and Specificity" OR (Sensibilidad y Especificidad) OR (Sensibilidade e Especificidade) OR (Especificidade) OR (Verdadeiros Negativos) OR (Verdadeiros Positivos) OR mh: E05.318.370.800\$ OR mh: E05.318.740.872\$ OR mh:G17.800\$ OR mh:N05.715.360.325.700\$ OR mh:N05.715.360.750.725\$ OR mh: N06.850.520.445.800\$ OR mh:N06.850.520.830.872\$ OR mh:SP5.001.022.048\$) OR (mh:"Data Accuracy" OR (Exactitud de los Datos) OR (Confiabilidade dos Dados) OR (Acurácia dos Dados) OR (Exatidão dos Dados) OR (Precisão dos Dados) OR (Qualidade dos Dados) OR mh:E05.318.308.028\$ OR mh:E05.318.370.725.250\$ OR mh:L01.399.250.202\$ OR N05.715.360.300.202\$ OR mh:N05.715.360.325.685.250\$) AND (mh:"Evaluation Studies" OR (Estudios de Evaluación) OR (Estudos de Avaliação) OR mh:V03.400\$) OR (mh:"Systematic Review" OR (Revisión Sistemática) OR (Revisão Sistemática) OR mh:V03.850\$) OR (mh:"Validation Studies" OR (Estudios de Validación) OR (Estudos de Validação) OR mh:V03.950\$)</p>
PUBMED	<p>((("galactomannan" [Supplementary Concept] OR (galactomannan C) OR (davanat) OR (beta-D-mannopyranosyl-(1-&gt;4) with alpha-D-galactopyranosyl branch through (1-&gt;6) linkage) OR (GM-CT-01) OR (galactomannan Type I) OR (phosphogalactomannan) OR (galactomannan, phosphate) OR (D-galacto-D-mannan, phosphate) OR (peptidophosphogalactomannan) OR (galactomannan Type II)) AND ("Invasive Pulmonary Aspergillosis"[Mesh] 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)) AND ("Sensitivity and Specificity"[Mesh] OR (Specificity and Sensitivity) OR (Sensitivity) OR (Specificity)) OR ("Data Accuracy"[Mesh] OR (Accuracies, Data) OR (Accuracy, Data) OR (Data Accuracies) OR (Data Quality) OR (Data Qualities) OR (Qualities, Data) OR (Quality, Data)) AND ("Systematic Review" [Publication Type] OR "Validation Study" [Publication Type] OR "Evaluation Study" [Publication Type]))</p>

<p>SCOPUS</p>	<p>("galactomannan antigen") AND ("invasive pulmonary aspergillosis" OR "invasive bronchopulmonary aspergillosis" OR "invasive lung aspergillosis" OR "pulmonary invasive aspergillosis") AND (("sensitivity and specificity" OR "specificity and sensitivity") OR ("data accuracy" OR "information accuracy" OR "informational accuracy")) AND (("systematic review" OR "review, systematic") OR ("validation study" OR "validation studies" OR "validation studies as topic") OR ("evaluation study" OR "evaluation studies" OR "evaluation studies as topic"))</p>
<p>Cochrane Library</p>	<p>#1 MeSH descriptor: [Invasive Pulmonary Aspergillosis] explode all trees AND #2 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] explode all trees #3 #1 AND 2#</p>
<p>EMBASE</p>	<p>#1 'galactomannan antigen'/exp AND ('sensitivity and specificity'/exp OR 'specificity and sensitivity')</p> <p>#2 ('invasive pulmonary aspergillosis'/exp OR 'invasive bronchopulmonary aspergillosis' OR 'invasive lung aspergillosis' OR 'pulmonary invasive aspergillosis') AND ('sensitivity and specificity'/exp OR 'specificity and sensitivity')</p> <p>#3 ('invasive pulmonary aspergillosis'/exp OR 'invasive bronchopulmonary aspergillosis' OR 'invasive lung aspergillosis' OR 'pulmonary invasive aspergillosis') AND ('evaluation study'/exp OR 'evaluation' OR 'evaluation studies' OR 'evaluation studies as topic')</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p>

**APÊNDICE II** – Resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-2 adaptados para estudos de acurácia diagnóstica:

Itens da escala AMSTAR-2	Leeflang et al. 2015	Tong et al. 2018	Wuniqiemu et al. 2020
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	S	S	S
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração significativa do protocolo?*	PS	N	N
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	S	S	S
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	PS	PS	N
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	S	S	S
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	S	S	S
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	S	N	N
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	PS	S	PS
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (QUADAS-2) nos estudos individuais que foram incluídos na revisão?*	S	S	N
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	S	N	N
11. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	S	S	S
12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidências?	S	S	N

13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/ discutir os resultados da revisão?*	S	S	N
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	S	S	S
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação (viés de pequeno estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	S	S	S
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	S	N	S
<b>CLASSIFICAÇÃO GERAL</b>	Alta	Criticamente baixa	Criticamente baixa

**Legenda:** N: Não; S: Sim; PS: Parcialmente Sim; \*Itens críticos da escala.

**APÊNDICE III** – Principais características dos estudos incluídos na revisão.

Autor/Ano	Leeflang et al. 2015
<b>Objetivo</b>	Avaliar a acurácia diagnóstica da detecção de galactomanana no soro para o diagnóstico de aspergilose invasiva em pacientes imunocomprometidos, com valores de <i>cut-off</i> diferentes para a positividade do teste.
<b>Método</b>	Revisão sistemática com metanálise usando o modelo bivariado, com utilização de tabela de contingência 2x2, curva ROC e SROC. Também investigou as fontes de heterogeneidade ao modelo com inclusão de covariáveis. Para avaliar o risco de viés de cada estudo foi utilizada a ferramenta QUADAS-2.
<b>Participantes</b>	<p>Pacientes imunocomprometidos dentro dos seguintes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientes com enfermidades hematológicas malignas, recebendo transplante de células-tronco hematopoiéticas, quimioterápicos ou medicamentos imunossupressores;</li> <li>- receptores de transplante de órgãos sólidos e outros pacientes que estão em uso de medicamentos imunossupressores por um longo período de tempo;</li> <li>- pacientes com câncer que estão recebendo quimioterápicos;</li> <li>- pacientes com patologias que comprometem o sistema imunológico, como HIV/AIDS e doença granulomatosa crônica.</li> </ul>
<b>Intervenção</b>	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando 3 <i>Cut-offs</i> : 0,5 – 1,0 – 1,5 IDO
<b>Comparador de Referência</b>	Os critérios do EORTC/MSG
<b>Desfechos</b>	Sensibilidade, Especificidade
<b>Resultados</b>	<p>54 estudos incluídos na revisão (50 nas meta-análises)            5660 pacientes dos quais 586 tinham comprovadamente ou provavelmente API.  <i>Cut-off</i> de 0,5 IDO: Sensibilidade: 78% (70% a 85%), Especificidade: 85% (78% a 91%).  <i>Cut-off</i> de 1,0 IDO: Sensibilidade: 71% (63% a 78%), Especificidade: 90% (86% a 93%).  <i>Cut-off</i> de 1,5 IDO: Sensibilidade: 63% (49% a 78%), Especificidade: 93% (89% a 97%).            As potenciais fontes de heterogeneidade não obtiveram um efeito estatisticamente significativo tanto em termos de sensibilidade quanto de especificidade</p>

<b>Conclusão dos autores</b>	Embora exista uma boa estimativa da acurácia do teste para o diagnóstico de API, não há dados suficientes para estimar seu valor na prática clínica. Estudos futuros devem avaliar o espectro de pacientes nos quais o teste possa ser utilizado sem ambiguidade, bem como o tempo entre o resultado do teste e o diagnóstico real ou entre o resultado do teste e os resultados de outros testes. Estudos futuros que avaliem o teste como ferramenta de monitoramento, levando em conta o tempo para o diagnóstico.
<b>Análise crítica</b>	Os estudos mostraram resultados variáveis e tiveram um número pequeno de pacientes com aspergilose invasiva comprovada. Falta de relatos mais claros dos resultados individuais referentes aos padrões de referência.
<b>Qualidade da evidência</b>	Resultados com classificação geral da qualidade metodológica: ALTA
<b>Autor/Ano</b>	<b>Tong et al. 2018</b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar o valor diagnóstico da detecção de galactomanana sérica para a aspergilose invasiva em pacientes pediátricos, com valores de <i>cut-off</i> de 0,5 IDO.
<b>Métodos</b>	Revisão sistemática com metanálise usando análise de metaregressão univariada, com utilização de tabela de contingência 2x2 e curva SROC. Também investigou as fontes de heterogeneidade ao modelo com I <sup>2</sup> e Funil de Deeks. Para avaliar o risco de viés de cada estudo foram utilizadas as ferramentas QUADAS-2 e STARD.
<b>População</b>	Pacientes pediátricos com diagnóstico de aspergilose invasiva
<b>Intervenção</b>	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando <i>cut-off</i> de 0,5 IDO
<b>Comparador de Referência</b>	Os critérios do EORTC/MSG 2008
<b>Desfechos</b>	Sensibilidade, Especificidade, RCD, PLR, NRL
<b>Resultados</b>	17 estudos incluídos na revisão sistemática, contendo um número total de 1768 pacientes na faixa etária de 0-21 anos 178 tinham diagnóstico comprovado ou provável de API RCD: 41,16 (IC 95% 21,48-78,86) Sensibilidade: 0,85 (IC 95% 0,72-0,93) Especificidade: 0,88 (IC 95% 0,80-0,93) PLR: 6,92 (IC 95% 4,40-10,88) NLR: 0,17 (IC 95% 0,09-0,32) SROC: 0,93



<b>Conclusão dos autores</b>	<p>É um método útil como coadjuvante no diagnóstico de API.</p> <p>Para uma maior acurácia diagnóstica a API deve ser interpretada em conjunto com os achados clínicos.</p> <p>A galactomanana sérica não é sempre suficientemente sensível ou específica para API em pacientes pediátricos.</p>
<b>Análise crítica</b>	<p>Os estudos selecionados possuíam um número pequeno de pacientes. Um número pequeno de estudos selecionados, podendo ter ocorrido viés de classificação na seleção dos estudos. Houve heterogeneidade significativa na maioria os estudos incluídos.</p> <p>Os autores não mencionaram protocolo de conduta da revisão, não mencionaram a lista de estudos excluídos, não reportaram as fontes financiadoras do estudo e não descreveram como administraram os potenciais conflitos de interesses.</p>
<b>Qualidade da evidência</b>	Resultados com classificação geral da qualidade metodológica: <b>CRITICAMENTE BAIXA</b>
<b>Estudo</b>	<b>Wuniqiemu et al. 2020</b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a acurácia da detecção de galactomanana sérica no diagnóstico da API em pacientes hospitalizados com DPOC gravemente enfermos.
<b>Métodos</b>	Revisão sistemática com metanálise, utilização de tabela de contingência 2x2 curva ROC e SROC. Também investigou as fontes de heterogeneidade ao modelo com $I^2$ , Qui-Quadrado e Funil de Deeks. Para avaliar a qualidade da concordância entre os avaliadores foi utilizado o Coeficiente de Kappa ponderado.
<b>Participantes</b>	Pacientes hospitalizados com DPOC gravemente enfermos
<b>Intervenção</b>	Testes de pesquisa de Galactomanana em soro por ELISA, considerando 2 <i>Cut-offs</i> : 0,5 – 1,0 IDO
<b>Comparador de Referência</b>	EORTC/MSG
<b>Desfechos</b>	Sensibilidade, Especificidade, RCD
<b>Resultados</b>	<p>14 estudos foram envolvidos na meta-análise</p> <p>1127 pacientes com DPOC</p> <p><i>Cut-off</i> de 0,5 IDO: RCD: 15 (IC95%: 6-38), Sensibilidade: 0,57 (IC95%: 0,37-0,75), Especificidade: 0,92 (IC95%: 0,85-0,96), SROC: 0,89</p> <p><i>Cut-off</i> de 1,0 IDO: RCD: 33 (IC 95%: 15-70), Sensibilidade: 0,57 (95% CI, 0,39-0,73), Especificidade: 0,96 (IC 95%: 0,93-0,98) SROC: 0,95</p>

<b>Análise crítica</b>	<p>Os estudos com <i>cut-off</i> de 0,5 IDO apresentaram heterogeneidade alta e a remoção de publicações anteriores causou perda significativa de dados. Estudos que apresentam desempenho ruim para biomarcadores podem não ser publicados, gerando uma superestimação de seu desempenho.</p> <p>Os autores não mencionaram protocolo da conduta da revisão, não apresentaram todas as estratégias de busca, não mencionaram a lista de estudos excluídos, não discutiram os vieses de qualidade individual dos artigos e não reportaram as fontes financiadoras do estudo</p>
<b>Conclusão dos autores</b>	<p>A classificação dos <i>cut-off</i> de IDO é uma sugestão poderosa para avaliar a galactomanana na detecção de API em pacientes com DPOC.</p> <p>Estudos futuros podem abordar a utilidade do teste para API com maiores sensibilidade e especificidade.</p>
<b>Qualidade da evidência</b>	<p>Resultados com classificação geral da qualidade metodológica: <b>CRITICAMENTE BAIXA</b></p>