

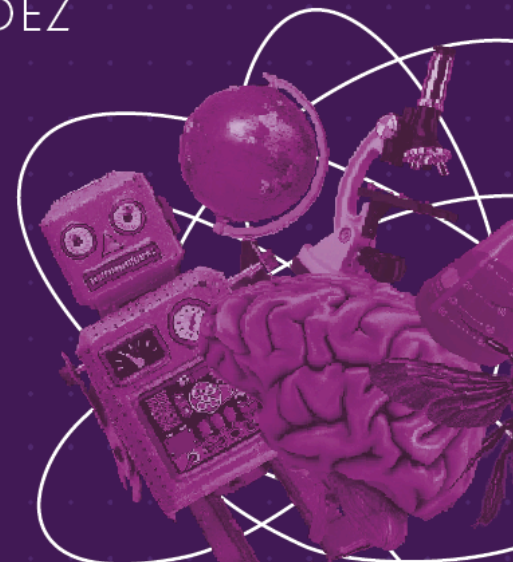
PESQUISA DE FALSO-POSITIVO DE ASPERGILOSE INVASIVA EM PACIENTES COLONIZADOS POR CANDIDA E ASPERGILLUS POR PESQUISA DE GALACTOMANANA EM HOSPITAL DO DISTRITO FEDERAL

Professora orientadora: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

Aluna: Fernanda Silva Bertulucci Angotti e Nicole Zayat Itai

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**FERNANDA SILVA BERTULUCCI ANGOTTI
NICOLE ZAYAT ITAI**

**PESQUISA DE FALSO-POSITIVO DE ASPERGILOSE INVASIVA EM PACIENTES
COLONIZADOS POR CANDIDA E ASPERGILLUS POR PESQUISA DE
GALACTOMANANA EM HOSPITAL DO DISTRITO FEDERAL**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.

Orientação: Fabíola Fernandes dos Santos Castro

**BRASÍLIA
2025**

DEDICATÓRIA

À Dra. Fabíola Fernandes dos Santos Castro, pela orientação valiosa, dedicação, incentivo e inspiração, que tornaram possível a realização deste Projeto de Iniciação Científica.

AGRADECIMENTOS

Expressamos a sincera gratidão, primeiramente, à orientadora, Dra. Fabíola Fernandes dos Santos Castro, pela orientação atenta, pela escuta cuidadosa, pelo apoio constante e pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos durante toda a pesquisa. Estendemos nossos agradecimentos também ao Dr. Werciley Saraiva Vieira Júnior e à equipe do Hospital Santa Lúcia, pela receptividade, pelo suporte técnico e pelo apoio científico durante a coleta de dados. E a todos que, de alguma forma, contribuíram com palavras, incentivo ou apoio ao longo dessa caminhada, o nosso muito obrigada.

Epígrafe

"Onde quer que a arte da Medicina seja amada, haverá também amor pela humanidade."

(Hipócrates)

RESUMO

As infecções fúngicas invasivas constituem um desafio relevante no cenário clínico, sobretudo em pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), onde fatores como imunossupressão, uso prolongado de antibióticos e presença de dispositivos invasivos aumentam a vulnerabilidade a essas complicações. Entre elas, a aspergilose invasiva (AI) destaca-se pela elevada mortalidade e pela dificuldade diagnóstica, uma vez que métodos tradicionais, como culturas microbiológicas, apresentam baixa sensibilidade, resultados tardios e dificuldade de execução em pacientes críticos. Nesse contexto, o ensaio de galactomanana (GM) surge como uma ferramenta de triagem promissora, por ser não invasivo e permitir a detecção precoce de componentes da parede celular do *Aspergillus* spp. Entretanto, a interpretação isolada do teste pode induzir a erros diagnósticos relevantes, uma vez que diversos fatores podem interferir em sua especificidade, resultando em casos de falso-positivo. Este trabalho investigou pacientes críticos com GM positiva internados na UTI do Hospital Santa Lúcia Sul, em Brasília – DF, a fim de compreender a relação entre colonização fúngica e resultados laboratoriais. A amostra foi composta por 148 pacientes que realizaram o exame para GM sendo que apenas 13 pacientes preenchiam os critérios da pesquisa, dos quais apenas 7,7% apresentaram cultura positiva para *Aspergillus* spp., contrastando com 46,15% de culturas positivas para *Candida* spp. Esse achado sugere que a colonização por *Candida* pode estar associada à reatividade cruzada no ensaio de GM, reforçando a hipótese de falsos-positivos. Todos os pacientes avaliados apresentaram manifestações clínicas e radiológicas, como dispnéia, febre, tosse e alterações pulmonares, porém esses sinais são inespecíficos e comuns a outras doenças infecciosas em ambiente de UTI, o que dificulta o diagnóstico diferencial. Além disso, uma parcela considerável recebeu antifúngicos azólicos, como voriconazol, evidenciando a repercussão clínica dos resultados de GM na decisão terapêutica, com possíveis implicações de toxicidade, aumento de custos e risco de resistência fúngica. Apesar das limitações relacionadas ao número reduzido de pacientes, os resultados indicam que a positividade isolada da GM não deve ser interpretada como diagnóstico definitivo de aspergilose invasiva, sendo imprescindível correlacionar achados laboratoriais, clínicos, radiológicos e microbiológicos para maior precisão. Em síntese, o estudo reforça a necessidade de cautela na interpretação do teste de GM em pacientes críticos colonizados por *Candida* e *Aspergillus*, sob risco de condutas terapêuticas desnecessárias, e destaca a importância de novas investigações multicêntricas que ampliem a amostra e validem a relevância clínica dos falsos-positivos no diagnóstico da aspergilose invasiva.

Palavras-chave: infecções fúngicas; galactomanana; aspergilose invasiva; falso-positivo; terapia antifúngica.

SUMÁRIO

1	Introdução	7
1.1	Contextualização da pesquisa	7
1.2	Objetivos	9
2	Fundamentação Teórica	10
3	Método	13
3.1	Tipificação	13
3.2	Caracterização do local de pesquisa	13
3.3	Objeto de estudo	13
3.4	Delimitação e universo da amostra	13
3.5	Instrumento de coleta ou de geração de dados	13
3.6	Procedimentos metodológicos	14
4	Resultados e Discussão	16
4.1	Resultados	16
4.1.1.	Caracterização da Amostra	16
4.1.2	Prevalência de Co-colonização	16
4.1.3	Análise de Manifestações Clínicas e Radiológicas	17
4.1.4	Análise do Tratamento com Azóis	19
4.1.5	Análise de Associações (Análise Inferencial)	19
4.2	Discussão	19
5	Considerações Finais	21
	REFERÊNCIAS	22

1 Introdução

1.1 Contextualização da Pesquisa:

As infecções fúngicas invasivas representam um problema de alta relevância, especialmente devido ao aumento das populações com fatores de risco e à presença crescente de espécies resistentes a antifúngicos (Bouza et al., 2020; Bosetti; Neofytos et al., 2023). Nessas condições, essas infecções estão associadas a significativa morbidade e mortalidade em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), principalmente em função da complexidade diagnóstica e da gravidade clínica desses indivíduos (Von Lilienfeld et al., 2019).

O diagnóstico das infecções fúngicas é frequentemente tardio, pois a obtenção de culturas positivas de sangue ou tecido requer procedimentos invasivos, muitas vezes difíceis de realizar em pacientes gravemente enfermos (Patterson et al., 2019). Além disso, as taxas de sensibilidade e especificidade desses exames são reduzidas, o tempo entre a coleta e a obtenção dos resultados é elevado, e o desempenho dos testes varia entre pacientes neutropênicos e não neutropênicos, sendo inferior nesses últimos (Bassetti et al., 2020).

Diante dessas limitações, os testes não baseados em cultura surgem como alternativas promissoras para rastreio precoce, por serem não invasivos e apresentarem alta sensibilidade, permitindo iniciar a terapia antifúngica de maneira mais rápida e, assim, melhorar o prognóstico (Patterson et al., 2019; Logan et al., 2020). Entre esses exames, destacam-se o ensaio de galactomanana (GM), o teste de manano, o ensaio de β -glucano e o teste criptocócico AgCr, que detectam polissacarídeos da parede celular dos microrganismos e diferenciam as espécies associadas a infecções fúngicas invasivas (Ahamefula Osibe et al., 2020). No entanto, apesar de sua ampla utilização como triagem de rotina, esses biomarcadores não fornecem diagnóstico definitivo, oferecendo apenas uma estimativa de probabilidade de infecção que orienta o raciocínio terapêutico (Logan et al., 2020).

A Aspergilose Invasiva (AI) é uma infecção fúngica grave que, embora classicamente associada a pacientes imunocomprometidos, vem sendo cada vez mais diagnosticada em indivíduos com doenças não hematológicas, como neoplasias sólidas,

doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e cirrose hepática. A incidência de Aspergilose Pulmonar Invasiva nesses grupos varia de 3,6% a 16,5%, com altos índices de mortalidade (Meilu, 2022). A dificuldade de identificação precoce é intensificada por achados clínicos inespecíficos e, em pacientes não hematológicos, sinais radiológicos típicos da AI pulmonar geralmente não estão presentes (Aigner et al., 2019; Bouza et al., 2020; Scharmann, 2023). Nesse contexto, a triagem por biomarcadores, especialmente o ensaio de galactomanana, foi proposta como critério diagnóstico adicional em UTIs, visando aumentar a precisão diagnóstica da AI (Aigner et al., 2019).

O ensaio de galactomanana detecta a presença deste polissacarídeo na parede celular das espécies de *Aspergillus* e pode ser realizado em diferentes tipos de amostras. Para diagnóstico de AI, recomenda-se o lavado broncoalveolar (LBA) em vez de amostras séricas, por apresentar maior sensibilidade e especificidade global (Scharmann, 2023). Contudo, diversos fatores de reatividade cruzada podem resultar em positividade do teste, como colonização por *Aspergillus spp.* ou outros fungos, como *Candida spp.*, podendo gerar diagnósticos falso-positivos quando o marcador é utilizado isoladamente (Ahamefula Osibe et al., 2020). Esse cenário expõe pacientes a terapias antifúngicas de amplo espectro e contribui para o aumento de espécies resistentes a essas medicações (Bosetti; Neofytos, 2023).

As infecções fúngicas em pacientes imunossuprimidos representam um desafio clínico adicional, especialmente em situações de transplante e hospitalização prolongada. Pacientes transplantados hepáticos, por exemplo, apresentam risco elevado de complicações por *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*, microrganismos também frequentemente isolados em pacientes críticos. Nesse contexto, a colonização fúngica dificulta a diferenciação entre presença do agente e doença ativa, constituindo um obstáculo para o diagnóstico preciso da aspergilose invasiva (De Moura Fernandes et al., 2024).

A aspergilose invasiva é uma das complicações mais graves nesses pacientes, com alta mortalidade, especialmente quando o diagnóstico é tardio. O uso de métodos diagnósticos precoces, como a pesquisa de galactomanana, é essencial. Entretanto, a interpretação deve ser crítica, considerando a possibilidade de resultados falso-positivos em pacientes apenas colonizados (De Moura Fernandes et al., 2024).

O desafio se intensifica na aspergilose associada à COVID-19 (CAPA), considerada um verdadeiro dilema clínico, laboratorial e radiológico, uma vez que diferenciar colonização de infecção invasiva é complexo. A simples detecção do fungo não implica necessariamente doença ativa (Flores et al., 2024). Amostras de escarro ou aspirado traqueal isoladamente não confirmam aspergilose, pois as vias aéreas superiores podem estar apenas colonizadas. Dessa forma, a interpretação de GM exige cautela, especialmente em pacientes críticos, para evitar equívocos diagnósticos (Flores et al., 2024).

As implicações clínicas deste cenário são expressivas. A coinfeção por *Aspergillus* em pacientes críticos aumenta a mortalidade em 16 a 25% quando comparada a indivíduos sem aspergilose associada. Resultados falso-positivos podem levar à exposição desnecessária a antifúngicos tóxicos e de alto custo, enquanto falso-negativos podem atrasar o início da terapia adequada, impactando negativamente a sobrevida (Flores et al., 2024).

1.2 Objetivos:

Diante deste contexto, esta pesquisa tem como objetivo geral definir se a colonização de espécies de *Aspergillus* e *Candida* no fluido broncoalveolar (BAL) está associada à positividade para galactomanana (GM) em pacientes graves, hematológicos e não-hematológicos, internados na UTI do Hospital Santa Lúcia da Asa Sul (Brasília – DF).

Para alcançar este propósito, os objetivos específicos incluem: analisar o perfil de pacientes hematológicos e não-hematológicos sem sinais ou sintomas sugestivos de AI; identificar a prevalência de GM positivo em BAL; verificar a prevalência de cultura positiva por *Candida* e *Aspergillus*; elencar espécies de *Candida* relacionadas à reatividade cruzada com GM; comparar o desempenho do teste entre pacientes hematológicos e não-hematológicos; e associar os resultados falso-positivos de GM com a intervenção terapêutica precoce com antifúngicos azóis.

2 Fundamentação Teórica

A aspergilose invasiva (AI) é uma infecção fúngica grave, com alta mortalidade, que representa um desafio diagnóstico significativo em populações imunocomprometidas e em pacientes críticos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) (Shariati et al., 2020; Bouza et al., 2020). O diagnóstico precoce é crucial para a sobrevida, mas os métodos tradicionais, como a cultura microbiológica, são lentos e apresentam sensibilidade limitada, especialmente em hemoculturas (Patterson et al., 2019; Matthews et al., 2019). Nesse contexto, a detecção do antígeno galactomanana (GM) por ensaio imunoenzimático (ELISA) no soro e no lavado broncoalveolar (LBA) consolidou-se como uma ferramenta diagnóstica não invasiva fundamental, incorporada aos critérios do Grupo Europeu de Pesquisa e Tratamento do Câncer/Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (EORTC/MSG) e considerada por muitos um padrão-ouro não cultural (Aigner et al., 2019; De Heer et al., 2019; Jenks; Nam; Hoenigl, 2021).

A GM é um polissacarídeo presente na parede celular de fungos filamentosos, como *Aspergillus*, *Fusarium* e *Penicillium*, sendo liberado durante o crescimento das hifas e a invasão tecidual. Sua detecção é possível devido ao epítipo "Galf", uma estrutura não sintetizada por humanos, o que teoricamente confere alta especificidade (Ahamefula Osibe et al., 2020; Jenks; Nam; Hoenigl, 2021). No entanto, a interpretação clínica do teste é complexa. Sua sensibilidade é variável, sendo aproximadamente de 65% no soro e superior no LBA, mas mesmo neste último, a presença do antígeno não equivale necessariamente a doença invasiva (Flores et al., 2024; Epelbaum et al., 2025). O desempenho é ainda mais limitado em pacientes não neutropênicos e em terapia intensiva, populações onde a colonização fúngica das vias aéreas é frequente (Epelbaum et al., 2025).

É justamente a incapacidade de diferenciar colonização de invasão a principal limitação do teste de GM e o cerne do problema dos falsos-positivos (De Heer et al., 2019; Von Lilienfeld et al., 2019). A colonização do trato respiratório por *Aspergillus* spp. é um evento comum, uma vez que os conídios são inalados constantemente do ambiente, especialmente em UTIs com microbiota anemófila diversa (Suehara et al.,

2023). Nesses casos, a detecção de GM no LBA pode refletir apenas crescimento fúngico superficial sem invasão tecidual confirmada, levando a um diagnóstico falso-positivo de AI (Aigner et al., 2019; Martinelli et al., 2019; Barac et al., 2024).

Além da colonização por *Aspergillus*, a colonização ou infecção por outras espécies fúngicas, notadamente *Candida* spp. (em especial *C. glabrata*, devido à alta proporção de manose em sua parede celular), é uma causa bem estabelecida de reatividade cruzada e resultados falso-positivos no teste de GM (Ahamefula Osibe et al., 2020). Essa é uma particularidade de extrema relevância para o tema deste trabalho, uma vez que pacientes críticos, com os fatores de risco clássicos (uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, imunossupressão, dispositivos invasivos), são frequentemente colonizados simultaneamente por *Candida* e *Aspergillus*, criando um cenário propício para a ocorrência de falsos-positivos (De Moura Fernandes et al., 2024).

A lista de interferentes para o teste de GM é extensa. Além dos já citados, inclui o uso de antibióticos β -lactâmicos (como piperacilina-tazobactam e amoxicilina-clavulanato), a administração de produtos que podem estar contaminados com o antígeno (como albumina humana, nutrição parenteral e, como destacado recentemente, fluidos dextrosados), e até mesmo a translocação intestinal de bactérias produtoras de GM, como *Bifidobacterium* (Lee et al., 2024; Epelbaum et al., 2025). Esses achados reforçam a crítica de que a mera positividade do GM, especialmente na ausência de suporte clínico e radiológico, tem valor limitado para confirmar AI (Aigner et al., 2019).

As implicações clínicas dos falsos-positivos são graves. Podem conduzir a tratamentos antifúngicos desnecessários com medicamentos de amplo espectro (como voriconazol), expondo o paciente à toxicidade drug, elevando os custos hospitalares e, crucialmente, contribuindo para a pressão seletiva e o desenvolvimento de resistências fúngicas (De Moura Fernandes et al., 2024; Bosetti; Neofytos, 2023; Pasula et al., 2021). Por outro lado, a ocorrência de falsos-negativos (em pacientes sob profilaxia, com baixa carga fúngica ou doença localizada) pode atrasar o tratamento adequado, com impacto direto na mortalidade (Epelbaum et al., 2025).

Portanto, fica evidente que o teste de GM, embora indispensável, não deve ser um diagnóstico *stand-alone*. As diretrizes internacionais recomendam enfaticamente

que sua interpretação seja integrada a um conjunto de evidências, incluindo critérios clínicos (febre refratária, sintomas respiratórios), achados radiológicos característicos em tomografia computadorizada (nódulos, sinal do halo, cavitações) e confirmação microbiológica por cultura ou técnicas moleculares (PCR), quando possível (Jenks; Nam; Hoenigl, 2021; Epelbaum et al., 2025). O uso de outro biomarcador, o (1-3)- β -D-glucano (BDG), que possui alta especificidade para infecção fúngica invasiva (mas não é específico para *Aspergillus*), pode ser um complemento valioso, embora também exija interpretação criteriosa (Flores et al., 2024).

Em conclusão, a pesquisa de GM é uma ferramenta de grande valor, mas sua positividade em pacientes colonizados por *Candida* e *Aspergillus* constitui uma armadilha diagnóstica frequente e clinicamente relevante. Reconhecer as múltiplas fontes de falso-positivo, entender o perfil de risco do paciente e insistir na correlação crítica com o quadro clínico-radiológico são passos essenciais para evitar erros, otimizar a terapia antifúngica e melhorar os desfechos nos pacientes de hospitais do Distrito Federal e demais centros de saúde.

3 Método

3.1 Tipificação:

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal retrospectivo, de abordagem quantitativa e natureza descritiva. O procedimento técnico utilizado foi a análise documental de prontuários eletrônicos, com o objetivo de investigar a prevalência da colonização por *Aspergillus* e *Candida* em pacientes com teste positivo para galactomanana (GM).

3.2 Caracterização do local de pesquisa:

A pesquisa foi conduzida na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Santa Lúcia Sul, localizado em Brasília-DF, uma instituição de grande porte e referência no Distrito Federal para o tratamento de pacientes críticos e de alta complexidade.

3.3 Objeto de estudo:

O objeto de estudo foram os registros clínicos (prontuários eletrônicos) de pacientes adultos internados na UTI do Hospital Santa Lúcia Sul que realizaram o teste de galactomanana entre novembro de 2024 e agosto de 2025.

3.4 Delimitação e universo da amostra:

O universo da pesquisa foi composto por uma relação de 148 prontuários de pacientes que realizaram o exame de galactomanana no período delimitado. A amostra final foi delimitada pelos seguintes critérios:

- **Critérios de inclusão:** Pacientes com idade ≥ 18 anos e resultado do teste de galactomanana positivo.
- **Critérios de exclusão:** Pacientes com idade < 18 anos, pacientes que não realizaram o teste de galactomanana e pacientes com resultado do teste de galactomanana negativo.
- Após a triagem inicial, foram identificados 13 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, os quais constituíram a amostra final do estudo (identificados como A1 a A13 para preservar o anonimato).

3.5 Instrumento de coleta ou de geração de dados:

Os dados foram extraídos através dos registros institucionais com números correspondentes, nos sistemas eletrônicos MV Soul (prontuário do Hospital Santa

Lúcia) e Fleury (resultados laboratoriais). A tabela de coleta foi desenhado para capturar as seguintes variáveis: identificação da amostra (A1-A13), data da coleta, idade, perfil hematológico ou não hematológico, comorbidades, tipo de amostra analisada para GM (soro ou lavado broncoalveolar - LBA), presença de manifestações clínicas (febre, hemoptise, expectoração purulenta, dispneia), presença de manifestações radiológicas sugestivas, administração de tratamento com azóis e resultado de cultura microbiológica para *Candida spp.* e *Aspergillus spp.*

3.6 Procedimentos metodológicos:

O desenvolvimento da pesquisa seguiu as seguintes etapas:

- 1. Aprovação Ética:** Submissão e aprovação prévia do projeto pelos Comitês de Ética em Pesquisa do UniCEUB, através da Plataforma Brasil, com dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devido ao caráter retrospectivo e documental, com acesso apenas a banco de dados anonimizados. Foram assinados Termo de Anonimização de Dados e Termo de Aceite Institucional.
- 2. Identificação da Coorte Inicial:** A equipe de pesquisa, em conjunto com a equipe de infectologia do hospital, acessou o sistema Fleury para identificar, a partir do número de registro institucional, todos os 148 pacientes que realizaram o teste de GM no período do estudo.
- 3. Triagem e Seleção da Amostra:** Os resultados do GM foram analisados para segregar os pacientes positivos (n=13) dos negativos (n=135). Os prontuários dos pacientes com GM negativo foram excluídos das análises subseqüentes.
- 4. Coleta de Dados Detalhada:** Para cada um dos 13 pacientes com GM positivo, os prontuários eletrônicos foram minuciosamente analisados no sistema MV Soul. Os dados foram transpostos para a tabela de coleta estruturado.
- 5. Tabulação e Armazenamento:** Os dados coletados foram organizados e tabulados em uma planilha eletrônica utilizando o programa *Microsoft Excel*[®].
- 6. Análise dos Dados:** Foi realizada uma **análise estatística descritiva** das variáveis clínicas e demográficas (frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão) para caracterizar o perfil da amostra. Testes estatísticos inferenciais serão aplicados para verificar associações, conforme a

natureza das variáveis, com um nível de significância estabelecido em $p < 0,05$, visando garantir a confiabilidade dos achados.

Durante todo o processo, qualquer informação que permitisse a identificação individual dos pacientes foi anonimizada, sendo utilizados apenas números de registro institucional codificados para preservar a confidencialidade e representação alfanumérica. Não foram realizados experimentos laboratoriais com material biológico humano.

4 Resultados e Discussão:

4.1 Resultados:

4.1.1. Caracterização da Amostra:

A amostra foi composta por 13 pacientes com teste de galactomanana positivo, com idades variando de 44 a 93 anos.

- **Idade:**
 - **Média:** 70 anos
 - **Mediana:** 72 anos
 - **Desvio Padrão:** 14,8 anos
- **Perfil do Paciente:**
 - **Hematológico:** 4 pacientes (30,7%)
 - **Não Hematológico:** 9 pacientes (69,3%)
- **Tipo de Amostra para Galactomanana (GM):**
 - **GM soro (sangue):** 1 pacientes (7,7%)
 - **GM lavado broncoalveolar:** 12 pacientes (92,3%)

Característica	Frequência (n)	Frequência (%)
Idade (anos)		
Média ± DP	70 ± 14,8	
Mediana	72	
Perfil		
Hematológico	4	30,70%
Não Hematológico	9	69,30%
Tipo de Amostra GM		
Sangue	1	7,70%
Lavado Broncoalveolar	12	92,30%

Tabela 1: Características Demográficas e Clínicas

4.1.2 Prevalência de Co-colonização:

O objetivo principal do estudo foi investigar a prevalência da colonização por *Aspergillus* e *Candida* em pacientes com teste de galactomanana positivo.

- **Cultura para *Aspergillus* spp.:**
 - **Positiva:** 1 paciente (7,7%)
 - **Negativa:** 11 pacientes (84,6%)
 - **Não realizado:** 1 paciente (7,7%)
- **Cultura para *Candida* spp.:**
 - **Positiva:** 6 pacientes (46,15%)
 - **Negativa:** 6 pacientes (46,15%)
 - **Não realizado:** 1 pacientes (7,7%)

Nenhum paciente apresentou resultado positivo para a cultura de ambos os fungos.

Achado	Frequência (n)	Frequência (%)
Cultura para <i>Aspergillus</i> spp.		
Positiva	1	7,70%
Negativa	11	84,60%
Não realizado	1	7,70%
Cultura para <i>Candida</i> spp.		
Positiva	6	46,15%
Negativa	6	46,15%
Não realizado	1	7,70%

Tabela 2: Resultados das Culturas

4.1.3 Análise de Manifestações Clínicas e Radiológicas:

A presença de manifestações clínicas e radiológicas foi um achado universal na amostra, refletindo o quadro de pacientes críticos na UTI.

- **Sintomas Clínicos Comuns:**
 - **Dispneia:** 10 pacientes (76,9%)
 - **Febre:** 9 pacientes (69,2%)

- **Tosse:** 6 pacientes (46,2%)
- **Hemoptise:** 1 paciente (7,7%)

Prevalência de Sintomas

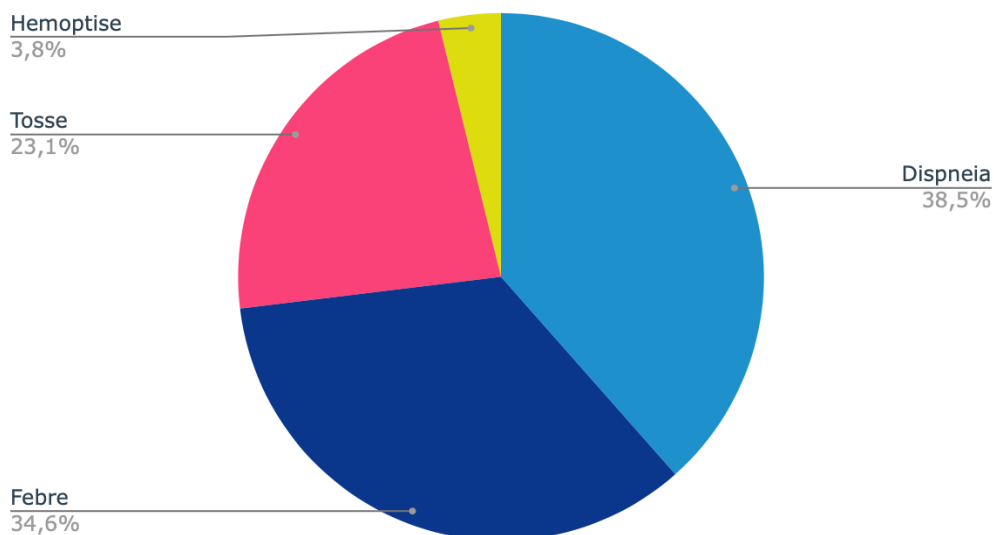


Gráfico 1: Prevalência de Sintomas

- **Achados Radiológicos:** Todos os 13 pacientes (100%) apresentaram alguma manifestação radiológica. Embora variadas, as descrições nos prontuários incluíram frequentemente:
 - **Opacidades:** Vários pacientes apresentaram opacidades alveolares, opacidades centrolobulares e opacidades esparsas.
 - **Consolidações:** Observadas em múltiplos casos, indicando um processo inflamatório ou infeccioso.
 - **Atelectasias:** Identificadas em diversas áreas pulmonares, tanto segmentares quanto difusas.
 - **Derrame Pleural:** Encontrado em alguns pacientes, em alguns casos, bilateralmente.

A alta frequência e variedade de sintomas respiratórios e alterações radiológicas **corroboram a gravidade do quadro clínico** desses pacientes, que se encontravam em ambiente de UTI.

4.1.4 Análise do Tratamento com Azóis:

A maioria dos pacientes recebeu tratamento com antifúngicos da classe dos azóis, como o Voriconazol.

- **Uso de Azóis:**
 - **Sim:** 5 pacientes (38,5%)
 - **Não:** 8 pacientes (61,5%)

Tratamento com Azóis.

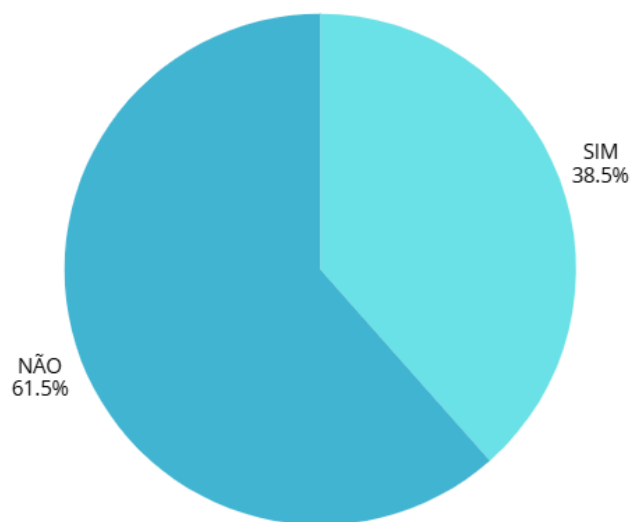


Gráfico 2: Tratamento com Azóis

4.1.5 Análise de Associações (Análise Inferencial):

Devido ao tamanho pequeno da amostra ($n=13$), não é possível aplicar testes estatísticos inferenciais robustos para verificar associações. No entanto, as observações descritivas indicam que a prevalência de cultura positiva para *Candida* foi maior do que para *Aspergillus* nessa amostra, e que manifestações clínicas e radiológicas são achados consistentes em pacientes com teste de galactomanana positivo em ambiente de terapia intensiva.

4.2 Discussão:

A análise dos resultados deste estudo, que investigou 13 pacientes com teste de galactomanana (GM) positivo internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI),

corroborar a complexidade do diagnóstico de aspergilose invasiva (AI) e a relevância da pesquisa de possíveis resultados falso-positivos.

O achado mais significativo é a baixa taxa de positividade para cultura de *Aspergillus* spp. (7,7%), em contraste com a alta taxa de positividade do biomarcador GM. Este resultado sugere que, na maioria dos casos avaliados, a positividade da galactomanana pode não estar diretamente associada a uma colonização ou infecção invasiva por *Aspergillus* confirmada por cultura, levantando a hipótese de fatores que podem levar a um resultado falso-positivo. A discrepância entre a positividade do GM e a cultura microbiológica é um desafio bem documentado na prática clínica, e pode ser influenciada por tratamentos prévios com antifúngicos, colonização por outros fungos (como *Candida* spp.), ou até mesmo a presença de artefatos.

A prevalência de cultura positiva para *Candida* spp. em 46,15% dos pacientes com GM positivo é outro ponto relevante. Embora o teste de GM seja específico para *Aspergillus*, a presença de *Candida* em uma parcela significativa da amostra reforça o ambiente de alta complexidade e a colonização por diferentes patógenos fúngicos em pacientes críticos. Isso sublinha a necessidade de uma abordagem diagnóstica que combine biomarcadores com achados clínicos e culturas, para uma avaliação completa do quadro do paciente.

A alta frequência de manifestações clínicas e radiológicas, como dispneia (76,9%) e febre (69,2%), e a presença de alterações radiológicas em 100% dos pacientes, destacam a gravidade do quadro desses indivíduos. Esses sintomas são inespecíficos e comuns a diversas condições em ambiente de UTI, o que reforça a dificuldade em diferenciar a aspergilose de outras infecções ou inflamações respiratórias apenas com base na clínica.

Limitações do estudo: A principal limitação deste trabalho é o tamanho reduzido da amostra (n=13), o que impede a realização de análises estatísticas inferenciais robustas e a generalização dos resultados para uma população maior. No entanto, os achados descritivos fornecem um panorama importante e servem como base para futuras pesquisas. Um estudo com uma coorte maior e, idealmente, multicêntrica, seria necessário para validar as observações e investigar de forma mais aprofundada os fatores de risco para resultados de GM falso-positivos em pacientes de UTI.

5 Considerações finais

Este estudo teve como objetivo investigar a prevalência da colonização por *Aspergillus* e *Candida* em pacientes com galactomanana (GM) positiva, buscando compreender a relevância clínica de possíveis resultados falso-positivos. Por meio de uma análise retrospectiva de prontuários eletrônicos de 13 pacientes da UTI do Santa Lúcia Sul (Brasília – DF), a pesquisa ofereceu indícios importantes que contribuem para a discussão do diagnóstico de infecções fúngicas invasivas.

Os resultados apontam para uma tendência relevante: a positividade do biomarcador GM não se correlacionou diretamente com uma infecção confirmada por cultura de *Aspergillus* na maioria dos pacientes (apenas 7,7% das culturas foram positivas para o fungo). Por outro lado, a cultura para *Candida* spp. foi positiva em uma parcela considerável da amostra (38,5%), reforçando o cenário de co-colonização em um ambiente de alta complexidade como a UTI. Essa discrepância entre o teste de triagem e a confirmação microbiológica sublinha a importância de uma interpretação clínica criteriosa e integrada.

As manifestações clínicas e radiológicas, presentes em 100% dos casos, foram inespecíficas e não permitiram, por si só, diferenciar uma infecção invasiva de outras condições comuns em pacientes críticos. Isso reforça a principal conclusão da pesquisa: o uso do teste de galactomanana isoladamente pode levar a diagnósticos equivocados, resultando em tratamentos desnecessários, custos elevados e maior risco de toxicidade medicamentosa e resistência antifúngica.

Embora o tamanho reduzido da amostra impeça a generalização dos resultados e a realização de testes estatísticos inferenciais, este trabalho oferece uma valiosa contribuição descritiva e serve como base para o desenvolvimento de pesquisas futuras. Sugere-se a condução de um estudo multicêntrico com uma coorte maior de pacientes, a fim de validar as tendências observadas, aprofundar a investigação sobre os fatores de risco para falso-positivos e otimizar a abordagem diagnóstica e terapêutica de infecções fúngicas em pacientes críticos.

REFERÊNCIAS

AHAMEFULA OSIBE, Dandy; LEI, Shuhan; WANG, Bin; *et al.* Cell wall polysaccharides from pathogenic fungi for diagnosis of fungal infectious disease. **Mycoses**, v. 63, n. 7, p. 644–652, 2020.

AIGNER, M.; WANNER, M.; KREIDL, P.; *et al.* Candida in the Respiratory Tract Potentially Triggers Galactomannan Positivity in Nonhematological Patients. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 6, 2019.

BARAC, Aleksandra *et al.* Rethinking aspergillosis in the era of microbiota and mycobiota. **Mycopathologia**, v. 189, n. 4, p. 49, 2024.

BASSETTI, M.; GIACOBBE, D.R.; GRECCHI, C.; *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**, v. 81, n. 1, p. 131–146, 2020.

BOSETTI, Davide; NEOFYTOS, Dionysios. Invasive Aspergillosis and the Impact of Azole-resistance. **Current Fungal Infection Reports**, v. 17, n. 2, p. 77–86, 2023.

BOUZA, Emilio; ALMIRANTE, Benito; GARCÍA RODRÍGUEZ, Julio; *et al.* Biomarkers of fungal infection: Expert opinion on the current situations. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 33, n. 01, p. 1–10, 2020.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Micose Endêmica. Brasil, fev. 2023.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aspergillose/situacao-epidemiologica>. Acesso em março de 2024.

BUKKEMS, Lydia M. P.; VAN DOMMELEN, Laura; REGIS, Marta; *et al.* The Use of Galactomannan Antigen Assays for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in the Hematological Patient: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 6, p. 674, 2023.

DE HEER, Koen; GERRITSEN, Marije G; VISSER, Caroline E; *et al.* Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 4, 2019.

DE MOURA FERNANDES, Gabriel *et al.* Principais complicações infecciosas no pós-operatório de transplante hepático: desafios diagnósticos e estratégias terapêuticas e profiláticas. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 12, p. e19230-e19230, 2024.

EARNSHAW, Stephanie R.; MCDADE, Cheryl; BRYAN, Andrew; *et al.* Real-World Financial and Clinical Impact of Diagnostic-Driven and Empirical-Treatment Strategies in High-Risk Immunocompromised Patients with Suspected Aspergillus Infection in the

United Kingdom. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, 2022.

EPELBAUM, Oleg et al. Treatment of invasive pulmonary aspergillosis and preventive and empirical therapy for invasive candidiasis in adult pulmonary and critical care patients: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 211, n. 1, p. 34-53, 2025.

FERIA, Elizabeth Fuentes; ILLNAIT-ZARAGOZÍ, María Teresa. Diagnóstico micológico por técnicas no convencionales en el siglo XXI. **Rev. cuba. med. trop.**, p. e532–e532, 2020.

FLORES, Nathália Christina Lopes et al. COVID-19 associado à aspergilose: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 1523-1528, 2024.

JENKS, Jeffrey D.; NAM, Hannah H.; HOENIGL, Martin. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. **Mycoses**, v. 64, n. 9, p. 1002–1014, 2021.

LEE, Raeseok et al. Dextrose-containing fluids causing false-positive serum galactomannan: a case-control study and interrupted time series analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 30, n. 5, p. 682. e1-682. e4, 2024.

LIU, Meilu; CHENG, Guilan; XIONG, Chan; *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**, v. 12, n. 8, p. e057746, 2022.

LOGAN, C.; MARTIN-LOECHES, I.; BICANIC, T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 11, p. 2001–2014, 2020.

MARTINELLI, Anthony W.; PATIL, Parth; WONG, Vanessa K.; *et al.* A positive BAL galactomannan in non-haemato-oncology patients risks harmful overtreatment. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 12, p. 1766–1770, 2019.

MATTHEWS, Hanna; ROHDE, Holger; WICHMANN, Dominic; *et al.* Invasive pulmonale Aspergillose. **DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 144, n. 17, p. 1218–1222, 2019.

MOLDOVEANU, Bogdan; GEARHART, Alessandra Morello; JALIL, Bilal A.; *et al.* Pulmonary Aspergillosis: Spectrum of Disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 361, n. 4, p. 411–419, 2021.

PAL, Rimesh e colab. **COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature.** *Mycoses*, v. 64, n. 12, p. 1452–1459, 25 Jun 2021. Acesso em: 20 mar 2024.

PASULA, Shirisha; CHANDRASEKAR, Pranatharthi H. Azole resistance in *Aspergillus* species: promising therapeutic options. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 22, n.

15, p. 2071–2078, 2021.

PATTERSON, Thomas F; DONNELLY, J Peter. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. **Journal of fungi (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 1, p. 9, 2019.

SARIGÜZEL, Fatma Mutlu; KOÇ, Ayse Nedret; SAĞIROĞLU, Pınar; *et al.* Molecular epidemiology and antifungal susceptibilities of *Aspergillus* species isolated from patients with invasive aspergillosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, n. 1, p. 44–50, 2023.

SCHARMANN, Ulrike; VERHASSELT, Hedda Luise; KIRCHHOFF, Lisa; *et al.* Microbiological Non-Culture-Based Methods for Diagnosing Invasive Pulmonary Aspergillosis in ICU Patients. **Diagnostics**, v. 13, n. 16, p. 2718, 2023.

SHARIATI, Aref; MORADABADI, Alireza; CHEGINI, Zahra; *et al.* An Overview of the Management of the Most Important Invasive Fungal Infections in Patients with Blood Malignancies. **Infection and drug resistance**, v. 13, p. 2329–2354, 2020.

SUEHARA, Marcelo Batista; SILVA, Mayara Cristina Pinto da. Prevalência de fungos anemófilos no Brasil e a correlação com doenças respiratórias e infecções fúngicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 11, p. 3289–3300, 2023.

SVEDESE, Virgínia Michelle *et al.* COVID-19 e doenças fúngicas invasivas: levantamento bibliográfico e patentário. **Saúde e meio ambiente: revista interdisciplinar**, v. 11, p. 25-42, 2022.

THOMAS-RÜDDEL, Daniel O; SCHLATTMANN, Peter; PLETZ, Mathias; *et al.* Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Chest**, v. 161, n. 2, p. 345–355, 2022.

TOWNSEND, Liam; MARTIN-LOECHES, Ignacio. Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. **Diagnostics**, v. 12, n. 11, p. 2712, 2022.

VITIELLO, Antonio; FERRARA, Francesco; BOCCELLINO, Mariarosaria; *et al.* Antifungal Drug Resistance: An Emergent Health Threat. **Biomedicines**, v. 11, n. 4, p. 1063, 2023.

VON LILIENFELD-TOAL, Marie; WAGENER, Johannes; EINSELE, Hermann; *et al.* Invasive Fungal Infection. **Deutsches Arzteblatt international**, v. 116, n. 16, p. 271–278, 2019.