



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Eliane Fontes Alcanthara

**Compêndio de métodos em boas práticas laboratoriais em
micologia oncológica**

Rio de Janeiro

2022

Eliane Fontes Alcanthara

**Compêndio de métodos em de boas práticas laboratoriais em micologia
oncológica**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Murillo Neufeld

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

A347 Alcanthara, Eliane Fontes.
Compêndio de métodos em boas práticas laboratoriais em micologia oncológica / Eliane Fontes Alcanthara - 2022.
90f.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Murillo Neufeld

Mestrado (Dissertação) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Micologia médica – Teses. 2. Micologia – Manuais de laboratório. 3. Técnicas de Laboratório Clínico. 4. Infecções Fúngicas Invasivas. I. Neufeld, Paulo Murillo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616-002.72

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Eliane Fontes Alcanthara

Compêndio de métodos em boas práticas laboratoriais em micologia

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de junho de 2022.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Murillo Neufeld (Orientador)

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof.^a Dra. Ana Cristina Rivas da Silva

Fundação Técnico-Educacional Souza Marques

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Aos meus amores, todo meu reconhecimento. A você **Otávio**, meu marido, companheiro de vida e de todos os momentos. A você **Jorge**, meu pai, quem me ensinou que eu poderia ser o quisesse desde que estudasse. Meu exemplo de mansidão e coragem. A você **Zilma** (*in memoriam*), minha querida e amada mãe. Te amo eternamente. A você **Nádia**, minha irmã, meu exemplo de desprendimento e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao **Otávio Graciliano da Paz**, meu marido, pela paciência infinita nos meus momentos de maior inquietação. Muito obrigada Amor, por ser tão companheiro e, como diz você, ser o meu fã incondicional.

Ao **Dr. Paulo Murillo Neulfeud**, meu orientador, que depositou em mim a confiança para que este trabalho fosse realizado.

À **Dra. Mariane de Freitas Oliveira Fernandes**, do INCA, minha amiga, que com todo carinho e desprendimento revisou esta dissertação.

À **Nelita Chaves**, bióloga do INCA, analista no setor de micologia médica, que com sua dedicação, competência e conhecimento, ajudou a tornar possível este trabalho.

Ao **Ivan de Souza Silva**, biólogo do INCA, meu grande amigo e incentivador nessa minha jornada.

Ao **Jorge Luiz de Abreu Dias**, chefe do laboratório do INCA, por ser um colaborador e apoiador do meu trabalho.

A turma **Café com Sal**, pela união que deu leveza a todo andamento do curso.

E sobre todos e todas as coisas, a **Deus** que está presente em todos os momentos de minha vida.

A gratidão é a memória do coração.

Antístenes

Você nunca sabe que resultados virão da sua ação, mas se você não fizer nada, não existirão resultados.

Mahatma Gandhi

RESUMO

ALCANTHARA, Eliane Fontes. *Compêndio de métodos em boas práticas laboratoriais em micologia oncológica*. 2022. 90f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

As infecções fúngicas invasivas são um importante causa de morbidade em pacientes oncológicos, principalmente naqueles transplantados de medula óssea e nos submetidos aos tratamentos quimioterápicos. Essas infecções são desafiadoras para o diagnóstico clínico sendo necessário o apoio de um laboratório de micologia para a detecção do agente causal. Os fungos ambientais cada vez mais estão presentes no ambiente hospitalar e o laboratório deve alinhar seus procedimentos às boas práticas laboratoriais visando a qualidade dos resultados entregues. O objetivo principal é fornecer um compêndio de métodos em boas práticas laboratoriais em micologia oncológica fornecendo orientações para a manutenção de um padrão de qualidade nos serviços, envolvendo a segurança dos profissionais, das amostras clínicas e do ambiente. Para alcançar esse objetivo foi aplicada uma lista de verificação conforme os requisitos legais da RDC 302/2005. Dos 144 itens avaliados, 98 itens (68,05%) atendiam integralmente a RDC 302, 38 itens (26,39%) não atendiam integralmente a RDC e 8 itens (5,56%) não eram aplicáveis ao laboratório de micologia. Com esse resultado foi elaborado um plano de ação para a elaboração do manual de boas práticas laboratoriais em micologia oncológica. O compêndio de métodos foi elaborado em seis capítulos sendo um capítulo descrevendo os requisitos legais, nomeado Padronização, um capítulo descrevendo os riscos, nomeado Riscos, um capítulo descrevendo biossegurança, nomeado Biossegurança, um capítulo sobre a Gestão da Qualidade, abrangendo todos os controles das fases analíticas, um capítulo sobre a Gestão de Equipamentos e um capítulo com os Procedimentos Operacionais Padrão do setor. A aplicação do compêndio de métodos em boas práticas disponibilizou as normas de biossegurança para o trabalho com fungos no ambiente hospitalar, mas o sucesso de sua implementação passa pela mudança de comportamento na execução das atividades diárias e treinamento constante da equipe.

Palavras-chave: Infecções fúngicas. Paciente oncológico. Boas práticas laboratoriais.

ABSTRACT

ALCANTHARA, Eliane Fontes. *Compendium of methods in good laboratory practices in oncological mycology*. 2022. 90f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Invasive fungal infections are an important cause of morbidity in cancer patients, especially those transplanted with bone marrow and those undergoing chemotherapy. These infections are challenging for clinical diagnosis, requiring the support of a mycology laboratory to detect the causal agent. Environmental fungi are increasingly present in the hospital environment and the laboratory must align its procedures with good laboratory practices aiming at the quality of the results delivered. The main objective is to provide a compendium of methods in good laboratory practices in oncology mycology, providing guidelines for maintaining a standard of quality in services, involving the safety of professionals, clinical samples and the environment. To achieve this objective, a checklist was applied with the legal requirements of RDC 302/2005. For 144 items evaluated, 98 items (68.05%) fully met RDC 302, 38 items (26.39%) did not fully meet the RDC and 8 items (5.56%) were not applicable to the mycology laboratory. With this result, an action plan was prepared for the elaboration of the manual of good laboratory practices in oncological mycology. The compendium of methods was prepared in six chapters, with a chapter describing the legal requirements, named Standardization, a chapter describing the risks, named Risks, a chapter describing biosafety, named Biosafety, and a chapter on Quality Management, covering all the controls of the analytical phases, a chapter on Equipment Management and a chapter on Standard Operating Procedures. The compendium of methods in good practices application made the biosafety norms available for the work with fungi in the hospital environment, however, the success of its implementation depends on the behavioral change in daily activities execution as well as constant team training.

Keywords: Fungal infections. Oncology patient. Good laboratory practices.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fatores de risco de infecção.....	18
Figura 2 –	Local de ação das classes de drogas antifúngicas.....	33
Figura 3 –	Fluxograma da metodologia utilizada.....	43
Figura 4 –	Profissional do setor utilizando os EPIs.....	48
Figura 5 –	Fluxo do Trabalho.....	49

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Número estimado de novos casos de câncer.....	14
Tabela 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes.....	14
Tabela 2 – Critérios para doença fúngica invasiva provada.....	22
Tabela 3 – Critérios para doença fúngica invasiva provável.....	23
Quadro 1 – Mapeamento de risco do setor de Micologia médica do INCA	47

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	OBJETIVOS	41
1.1	Objetivo geral	41
1.2	Objetivos específicos	41
2	MATERIAL E MÉTODOS	42
3	RESULTADOS	44
3.1	Avaliação exploratória (ANEXO A)	44
3.2	Plano de ação (ANEXO B)	44
3.3	Compêndio de Métodos em Boas Práticas em Micologia Oncológica	45
3.3.1	<u>Capítulo Padronização</u>	45
3.3.2	<u>Capítulo Riscos</u>	46
3.3.3	<u>Capítulo Biossegurança</u>	47
3.3.4	<u>Capítulo Gestão da Qualidade</u>	49
3.3.5	<u>Capítulo Gestão de Equipamentos</u>	50
3.3.6	<u>Capítulo Procedimentos operacionais padrão</u>	50
4	DISCUSSÃO	52
	CONCLUSÃO	58
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO A - Roteiro de inspeção	73
	ANEXO B - Plano de ação.....	83
	ANEXO C - Publicação do Compêndio de Métodos em boas práticas em micologia oncológica no Portal do INCA (Intranet).....	87
	ANEXO D - Ficha catalográfica do Compêndio de Métodos (Manual) de boas práticas em micologia oncológica (livro eletrônico)	90

INTRODUÇÃO

O INCA e sua história

O Instituto Nacional de Câncer José de Alencar (INCA) é uma instituição brasileira que desenvolve e coordena ações nacionais para prevenção e controle do câncer. Ele é vinculado ao Ministério da Saúde e colabora nos serviços de assistência médico-hospitalar dos pacientes com câncer.

A história do INCA teve início em 1920, quando foi criado o Departamento Nacional de Saúde Pública, pois o câncer já era considerado um problema de saúde coletiva. Apesar disso, os resultados só foram possíveis através de ações de médicos como Mario Kroeff, que liderou um movimento contra o câncer no Rio de Janeiro. Por muitos anos, ele buscou apoio necessário para criar um centro de tratamento para cancerosos no Rio de Janeiro e, apesar de ter conseguido uma verba, em 1931, junto ao governo federal, para a construção de um pavilhão de cancerologia, essa construção acabou sendo destinada para outro fim. Em 1936, contudo, conseguiu nova verba para construção de um Centro de Cancerologia no Hospital Estácio de Sá e, em 1937, com o Decreto-Lei n.º 378, que reformulou o Ministério da Educação e Saúde Pública, Mario Kroeff conseguiu junto ao Presidente Getúlio Vargas, a criação do Centro de Cancerologia no Serviço de Assistência Hospitalar do Distrito Federal. Em 1941, foi criado o Serviço Nacional de Câncer, órgão que ampliou o papel e a importância do Centro de Cancerologia, e que, em 1944, pelo Decreto 15.971, foi transformado em Instituto de Câncer, deixando de ser simplesmente um hospital, incorporando, além da assistência, as responsabilidades na elaboração de políticas públicas, pesquisa e ensino. Desde então, esse perfil tem definido a atuação do INCA, constituindo sua principal marca.

O INCA tornou-se referência no país, atuando na assistência hospitalar e coordenando políticas de prevenção a doença. Somente em 1957, a Instituição passou a ter sua sede própria na Praça da Cruz Vermelha, no Rio de Janeiro. Em 1961, através da criação de seu regimento, foram atribuídas e definidas suas competências no que concerne às suas atividades na área de ensino e pesquisa científica e dos serviços assistenciais e de tratamento da doença.

Nos anos 1990, o INCA se consolidou na missão do controle do câncer no Brasil intensificando os programas governamentais já em desenvolvimento e ao criar novos programas nacionais de detecção precoce passou a ser referência nacional para a prestação de serviços oncológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Após uma ampliação institucional, foram criadas cinco unidades assistenciais, descentralizando os serviços, sendo elas, O Hospital de Câncer José Alencar (HCI) , o Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO) e três hospitais incorporados à sua infraestrutura [o Hospital de Câncer II (HCII), originário do Hospital de Oncologia pertencente ao antigo Inamps, o Hospital de Câncer III (HCIII), que teve origem no antigo Centro de Ginecologia Luiza Gomes de Lemos, pertencente à Fundação das Pioneiras Sociais e o Hospital de Câncer IV (HCIV), que teve origem no Centro de Suporte Terapêutico Oncológico (CSTO), criado em 1998, e dedicado ao setor de Cuidados Paliativos ⁽¹⁻³⁾.

Laboratório de Micologia Médica do INCA

Dentro das ações de assistência do INCA está o Serviço de Patologia Clínica, que abrange todo o serviço de análises clínicas da Instituição. O setor de micologia médica está localizado no Hospital HC1, dentro do Laboratório Geral.

Inicialmente, as culturas micológicas eram realizadas pelo setor de Bacteriologia, mas, após a reestruturação da Instituição, nos anos 2000, e com o aumento no atendimento assistencial, foi criado o setor de micologia médica, que atende as cinco unidades assistenciais do Instituto.

Esse setor executa, em média, 800 exames por mês e possui as ferramentas e profissionais necessários para execução das técnicas convencionais de identificação, exame micológico direto, cultura fúngica e teste de sensibilidade nas amostras biológicas recebidas.

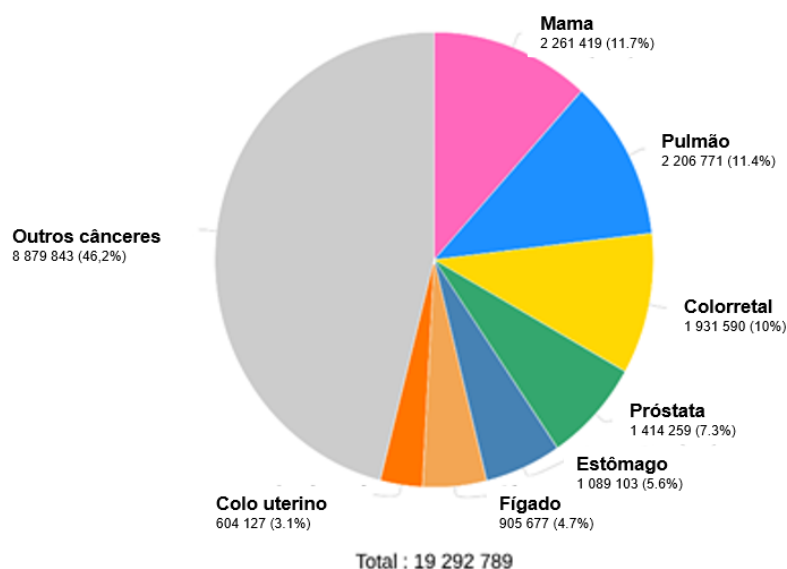
Epidemiologia do Câncer e o paciente oncológico

O câncer é uma doença antiga, foi detectado em múmias egípcias datada de 3 mil anos antes de Cristo e é caracterizado como um conjunto de mais de 100 doenças que apresentam, como fator comum, o crescimento desordenado de células que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos ou que se disseminam sistematicamente ⁽⁴⁾.

Muitos tipos de cânceres que podem se desenvolver em qualquer parte do corpo têm sido identificados. A doença neoplásica é o principal problema de saúde pública e a segunda causa de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018, e 9,96 milhões de mortes, em 2020. Além disso, está entre as quatro principais causas de morte prematura, antes dos 70 anos de idade, na maioria dos países ^(5,6). A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, bem como pela mudança na distribuição e na prevalência de seus fatores de risco, especialmente aqueles associados à incorporação de hábitos e atitudes como sedentarismo, má alimentação e um maior acesso ao diagnóstico e tratamento pela melhoria das condições socioeconômicas ⁽⁵⁾.

De acordo com a OMS-Globocan 2020, o número de novos casos em 2020, no mundo, para ambos os sexos e todas as idades, atingiu 19.292.789, distribuídos em cânceres de Mama (11,7%), Pulmão (11,4%), Colorretal (10%), Próstata (7,3%), Estômago (5,6%), Fígado (4,7%), Colo de útero (3,1%), Esôfago (3,1%) e outros (43,1%) com 9,96 milhões de mortes (Gráfico 1)⁽⁵⁾.



Gráfico 1 - Número estimado de novos casos em 2020, em todo o mundo, para ambos os sexos e todas as idades



Fonte: Sung H. et al ⁽⁵⁾

Para o triênio 2020- 2022, a estimativa do INCA é a ocorrência de cerca de 625 mil casos novos de câncer no Brasil para cada um dos anos, excluindo-se, contudo, o câncer de pele não melanoma, serão 450 mil, sendo que o câncer não melanoma é o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil) (Tabela 1) ⁽⁶⁾.

Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 no Brasil, por sexo, exceto pele não melanoma arredondados para múltiplos de 10

Localização primária	Casos	%		Localização primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens  Mulheres 	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.540	9,1%		Cólon e Reto	20.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%		Colo do útero	16.710	7,5%
Estômago	13.360	5,9%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.200	5,0%		Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%		Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%		Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%		Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%		Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%		Sistema Nervoso Central	5.230	2,3%

Fonte: Brasil ⁽⁶⁾

O câncer de Próstata é o segundo mais frequente em homens, no mundo, tendo como principal fator de risco a idade, mas a história familiar (hereditariedade de fatores genéticos), o tabagismo e o excesso de peso também são fatores de risco para o desenvolvimento da doença ^(5,7). Em mulheres, o câncer de Mama é o mais frequente, desconsiderando-se o câncer de pele não melanoma. Em alguns países desenvolvidos, foi observado um declínio das taxas de sua incidência que se atribui à redução do tratamento de reposição hormonal pós-menopausa. Assim como no câncer de próstata, a idade é considerada o fator de risco mais importante, todavia também são fatores de risco os genéticos e hereditários, menopausa tardia, sedentarismo e obesidade ^(5,7).

O câncer Colorretal abrange o cólon, o reto e o ânus, sendo curável quando detectado e tratado precocemente. Esse tipo é o terceiro tumor mais incidente e possui como fatores de risco para o seu desenvolvimento a idade igual ou acima de 50 anos, obesidade, sedentarismo, tabagismo, consumo excessivo de carne vermelha, alimentos processados, álcool, além dos fatores genéticos e hereditários e algumas doenças como diabetes tipo 2, colite ulcerativa e doença de Crohn⁽⁵⁻⁷⁾.

O câncer de Pulmão é o primeiro em incidência em homens e o terceiro em mulheres, no mundo. No Brasil é o terceiro mais frequente em homens e o quarto em mulheres. Há um declínio na tendência das taxas de incidência nos homens em relação às mulheres devido à redução no consumo de cigarros pelos homens. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco são os principais fatores de risco para o desenvolvimento desse tumor, somado a isso, a exposição a agentes químicos e físicos, como a exposição ocupacional ao asbesto, sílica, urânio, e altas doses de suplementos de betacaroteno, são também outros fatores ^(6,8).

O câncer de Estômago atinge mais homens que mulheres, no Brasil e no mundo, sendo sua taxa de incidência quase duas vezes maior no sexo masculino. A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é o principal fator de risco, mas o excesso de peso e a obesidade, consumo excessivo de sal, álcool, tabaco, baixo consumo de frutas, vegetais e fibras e exposição a agrotóxicos são igualmente fatores para o desenvolvimento desse tumor. Fatores hereditários também contribuem para do desenvolvimento do câncer gástrico ^(5,6).

O câncer do Sistema Nervoso Central, apesar de ocupar a décima terceira posição em incidência em homens e a décima sexta posição entre as mulheres, no Brasil, esse câncer ocupa a décima posição em incidência no sexo feminino. Esses

tumores são formados pelo crescimento de células anormais nos tecidos localizados no cérebro e na medula espinhal e atingem predominantemente adultos, mas também são encontrados em crianças (meduloblastoma e neuroblastoma)^(6,7).

A incidência de Leucemia no Brasil varia entre as regiões, sendo a quinta mais frequente em homens, na Região Norte, a sexta mais comum, em mulheres, nas Regiões Sul e Norte, e, no mundo, é o décimo mais incidente. Leucemia é uma doença sanguínea maligna, caracterizada pelo crescimento clonal de células progenitoras imaturas, na medula óssea ⁽⁹⁾. Existem mais de 12 tipos de leucemias, sendo elas, a leucemia mieloide aguda (LMA), a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia linfocítica aguda (LLA) e a leucemia linfocítica crônica (LLC), as quatro principais. Os fatores de risco não estão bem estabelecidos^(5,6).

O câncer Infantojuvenil (entre 0 e 19 anos de idade) é um conjunto de doenças com características histológicas e clínicas próprias, sendo os tipos predominantes as leucemias, o sistema nervoso central e os linfomas. Difere do câncer em adultos, pois é majoritariamente de natureza embrionária e, assim como o estilo de vida não influencia o risco de desenvolvimento do câncer, raramente alterações genéticas contribuem para esse tipo⁽⁶⁾.

Os avanços tecnológicos no diagnóstico, permitindo a definição do câncer mais precocemente, e o surgimento de tratamentos oncológicos específicos e agressivos, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e transplante de medula óssea ou terapia multimodal ⁽¹⁰⁾ e o aprimoramento dos cuidados, contribuíram com o bem-estar, melhoria na qualidade de vida e aumento na sobrevida desses pacientes, o que, em contrapartida, os levam a inúmeras internações, devido a complicações relacionadas à doença de base ou ao tratamento, o que cria um ciclo de diversos procedimentos diagnósticos e terapêuticos, aumentando a permanência do paciente em ambientes hospitalares e, conseqüentemente, a exposição a microrganismos causadores de infecções ^(11,12).

O tratamento do câncer é um dos tratamentos médicos mais complexos, pois exige o trabalho integrado de profissionais de várias especialidades e a associação de recursos terapêuticos. Além disso, vários fatores como o tipo de câncer, a sua localização, seu estágio, a probabilidade de cura ou sobrevida, seu efeito sobre os sintomas e seus efeitos colaterais, devem ser considerados no planejamento do tratamento. O objetivo principal do tratamento é eliminar o câncer totalmente, se

possível, e muitas das vezes remover células neoplásicas circulantes promovendo a qualidade de vida e a sobrevida.

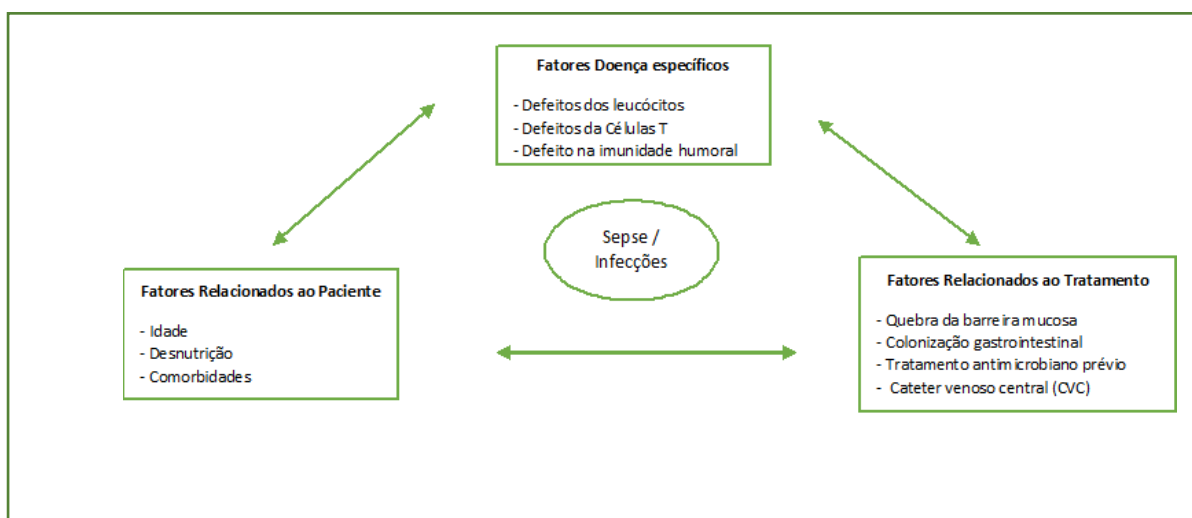
A quimioterapia é um dos principais tratamentos utilizados para combater o câncer, utiliza substâncias citotóxicas para destruir as células tumorais, geralmente administrada sistemicamente por via venosa, através de cateter, embora possam ser utilizados quimioterápicos orais ⁽¹²⁾. No geral, são bem tolerados, apresentando efeitos colaterais moderados que podem ser controlados com dosagens apropriadas ou uso de outros fármacos. As principais toxicidades são a supressão da medula óssea, a imunossupressão, as náuseas e os vômitos, a alopecia, a toxicidade renal, a cardiotoxicidade, a toxicidade pulmonar, a neurotoxicidade, a lesão gonadal e a esterilidade ^(12,13).

Nas grandes ressecções terapêuticas, em cirurgia oncológica, há respostas locais e sistêmicas de grande amplitude, que visam à manutenção da homeostasia, porém, em cirurgias torácicas, por exemplo, no perioperatório, a resposta orgânica leva à alteração do sistema imune, aumentando a susceptibilidade e as complicações infecciosas ⁽¹⁴⁾. A Imunoterapia, tratamento baseado em anticorpos monoclonais, estimula a ação de linfócitos contra as células tumorais e tem apresentado respostas clínicas importantes nos casos de neoplasias avançadas ⁽¹⁵⁾. A radioterapia é um tipo de tratamento que utiliza radiações ionizantes para eliminar as células anormais de um tumor ou, pelo menos, impedir sua proliferação. Essa técnica apresenta alguns efeitos colaterais como a mucosite e aumento da susceptibilidade às infecções⁽⁴⁾.

O Transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa⁽⁴⁾. Existem três tipos de transplantes de medula, incluindo o autólogo (autogênico), ou seja, aquele onde a medula do próprio paciente é utilizada, o transplante alogênico, onde a medula utilizada é de um doador aparentado ou não, e o singênico, onde o doador é um irmão gêmeo univitelino. As células-tronco hematopoiéticas podem ser originárias da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical ⁽¹⁶⁾. Antes do transplante, os pacientes são submetidos ao regime de condicionamento, que consiste na administração de doses elevadas de quimioterapia, com conseqüente neutropenia. Esses pacientes normalmente são submetidos à inserção de cateter venoso central (CVC) temporários ou semi-implantados previamente ao tratamento, que apesar de serem essenciais para o sucesso do protocolo terapêutico, são também

uma porta de entrada para microrganismos na corrente sanguínea e para a colonização bacteriana e fúngica. A neutropenia induzida pela quimioterapia de condicionamento e o uso de cateter são dois fatores para complicações infecciosas⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ e permanecem como um dos mais comuns efeitos colaterais da quimioterapia, que pode levar à disfunção imunológica, e conseqüentemente, a infecções graves e letais⁽²⁰⁾. Contudo, a suscetibilidade clínica para infecções em pacientes com neoplasias hematológicas é multifatorial e o risco para o seu desenvolvimento e agravamento serão determinados por interações entre o patógeno e a virulência que apresentam e os mecanismos comprometidos de defesa do hospedeiro-paciente estarem comprometidos. Na verdade, o risco de infecção estará nos fatores associados à doença, fatores relacionados ao paciente e fatores relacionados ao tratamento como demonstrado na Figura 1 ⁽⁹⁾.

Figura 1- Fatores de risco de infecção



Fonte: Adaptada de Hansen⁽⁹⁾

O paciente oncológico apresenta diversos mecanismos de imunossupressão relacionados à própria doença ou devido ao tratamento, como consequência, exibem prolongadas neutropenias com o risco de infecções virais, bacterianas ou fúngicas. Tendo em vista, os neutrófilos serem essenciais para fornecer a defesa do hospedeiro contra infecções, o risco de infecção aumenta com o grau de profundidade (<100 leucócitos/mm³) e duração da neutropenia (> 3 semanas). Os pacientes com leucemia linfocítica aguda, síndrome mielodisplásica, por exemplo, que apresentam disfunção da fagocitose, assim como os pacientes com neoplasias associadas com disfunção

imune das células T, como leucemia/linfoma de células T, tricoleucemia, doença de Hodgkin e pacientes receptores de transplante de medula óssea, possuem risco elevado para adquirir infecções fúngicas disseminadas ^(21,22).

A quebra da barreira mucosa do trato gastrointestinal (mucosite), devido a todo esse processo consumptivo, propicia a entrada de agentes infecciosos convencionais e oportunistas. Além disso, com a sua ruptura, microrganismos da microbiota da pele, cavidade oral e do trato gastrointestinal podem atingir a corrente sanguínea, causando infecções ^(9,23–25). Em pacientes com tumores sólidos, pode ocorrer alterações anatômicas que levam à obstrução, compressão e deformidades nos órgãos envolvidos diretamente ou indiretamente pela neoplasia, o que pode ocasionar ou agravar quadros de infecções sem resposta ao tratamento antimicrobiano adequado ⁽¹¹⁾.

As doenças fúngicas

Atualmente especula-se que existam no ecossistema da Terra cerca de 5.000.000 de espécies de fungos, sendo que em torno 500 têm sido descritas como agentes de doenças em humanos, sendo que dessas, apenas 100 causam doenças primárias. As demais espécies, todavia, só são capazes de produzir, secundariamente, doenças em indivíduos imunocomprometidos ou críticos ⁽²⁶⁾.

As doenças fúngicas são classificadas de acordo com o local inicial da infecção, condicionando sua classificação em micoses superficiais, limitadas às camadas mais externa da pele, unhas e cabelos, sendo as mais comuns em humanos e causadas principalmente por dermatófitos (*Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*) e leveduras (*Candida* e *Malassezia*) ⁽²⁶⁾; micoses subcutâneas que envolve a derme, tecido subcutâneo e ossos, que ocorre normalmente pela inoculação do fungo através de trauma, como por exemplo, infecções por fungos demáceos e pelo *Sporothrix schenckii* complexo ⁽²⁷⁾; micoses sistêmicas que de forma geral são adquiridas através de inalação de propágulos, causando, inicialmente, lesões pulmonares, mas que podem se difundir para muitos órgãos, sendo os principais agentes os fungos termodimórficos dos gêneros *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Coccidioides* ^(28–31). Por outro lado, as infecções fúngicas invasivas (IFI) têm uma incidência muito menor do

que as infecções superficiais, mas são uma das principais causas de morbidade e mortalidade entre os pacientes hospitalizados, principalmente aqueles com neoplasias hematológicas e receptores de TMO⁽³²⁾. Esses organismos são agentes telúricos, sendo encontrados no solo, na matéria orgânica em decomposição e no ar e nos ambientes hospitalares. Mais de 90% de todas as mortes relacionadas a IFI resultam de espécies que pertencem a um dos quatro gêneros: *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus* e *Pneumocystis*. No Brasil, diversos fungos filamentosos como *Fusarium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Trichosporon* e *Sacharomyces* têm sido isolados causando IFI nos pacientes oncológicos^(33,34).

A infecção fúngica no paciente oncológico

A incidência de infecções fúngicas invasivas varia amplamente entre diferentes populações e tipos de câncer, ocorrendo mais frequentemente em pacientes com neoplasias hematológicas e no TMO. Em pacientes com neoplasias de órgãos sólidos, as IFIs são relativamente menos frequentes. A capacidade desses fungos de causar infecções depende de fatores associados à doença, à capacidade de virulência e à capacidade patogênica, bem como dos fatores associados ao paciente e fatores relacionados ao tratamento^(9,35,36).

O diagnóstico das IFIs permanece desafiador até os dias atuais. A European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) recomenda uma avaliação diagnóstica adequada para a exclusão de uma infecção de outra etiologia que não fúngica. Para auxiliar nos critérios diagnósticos, considerando as novas técnicas diagnósticas disponíveis, pode-se classificar como IFI provada, provável e possível⁽³⁷⁻³⁹⁾. A IFI provada (Tabela 2) é aplicada a qualquer hospedeiro, imunocomprometido ou não, pois requer a detecção de um fungo em cultura ou histopatológico em uma amostra retirada de sítio clínico normalmente estéril. Em contrapartida, a IFI provável é dependente de três fatores, qual sejam, fator do hospedeiro, que identifica os pacientes em risco, fatores clínicos consistentes com a entidade da doença e a evidência micológica. No entanto, é necessária a presença de ao menos um fator do hospedeiro, um fator clínico e uma evidência micológica baseada em imagem e/ou

sorologia, essa classificação é utilizada somente para pacientes imunocomprometidos. Para a avaliação da IFI provável, foram criados dois grupos (Tabela 3), um abrange as IFIs causadas por fungos filamentosos e o segundo para outros agentes fúngicos, dentre eles, o gênero *Candida*. A classificação de IFI possível é realizada quando há fatores de hospedeiro apropriados somados à evidência clínica consistente para IFI mesmo na ausência da evidência micológica⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

A ausência de diagnóstico precoce ou demora no início do tratamento antifúngico são fatores críticos de sobrevivência para essas infecções, o que pode determinar altas taxas de morbidade e mortalidade⁽⁴¹⁾. Infecções por fungos dos gêneros *Candida* e *Aspergillus* respondem por 95% dos casos de IFI, mas outros gêneros como *Mucor*, *Fusarium*, *Scedosporium*, *Cryptococcus*, *Rodothorula* e outras espécies de *Candida* podem ocasionar infecções oportunistas de difícil diagnóstico e tratamento⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Além disso, o surgimento de novas cepas resistentes à terapia antifúngica, como é o caso da *Candida auris*, que causam surtos de IFI em hospitais no mundo e uma taxa de mortalidade de aproximadamente de 60%. O surto de *C. auris* tem sido considerado um alerta para a necessidade de diagnóstico cada vez mais rápido e efetivo^(43,44).

Tabela 2 - Critérios para doença fúngica invasiva provada

Fungos	Análise microscópica: Material estéril	Cultura: Material estéril	Sangue	Sorologia	Diagnóstico de ácido nucleico tecidual
Fungos filamentosos	Presença de hifas ou formas semelhantes a leveduras melanizadas, acompanhadas por evidências de dano ao tecido associado, em aspirados ou biopsias ao exame microscópico direto ou em estudo histopatológico ou citopatológico.	Crescimento de um fungo filamentosos hialino ou pigmentado em cultura de material obtido em sítio normalmente estéril, que apresente anormalidade clínica ou radiológica consistente com um processo de doença infecciosa.	Cultura de sangue que produz um fungo (por exemplo, espécies de <i>Fusarium</i>) no contexto de um processo de doença infecciosa compatível	Não aplicável	Amplificação de DNA fúngico por PCR e sequenciamento quando possível
Leveduras	Histopatológico, citopatológico ou microscopia direta de material obtido de sítio normalmente estéril, evidenciando célula leveduriforme, encapsulada ou não, com ou sem pseudohifas ou hifas verdadeiras.	Crescimento de leveduras em cultura de material obtido por procedimento estéril, normalmente de sítio estéril e com sinais de anormalidade clínica ou radiológica consistente com um processo de doença infecciosa.	Cultura de sangue que cresça levedura ou fungo semelhante a levedura	Antígeno de <i>Cryptococcus</i> em líquido cefalorraquidiano ou sangue confirma criptococose.	Amplificação de DNA fúngico por PCR e sequenciamento quando possível
Pneumocystis	Deteção do <i>Pneumocystis</i> microscopicamente no tecido, lavado brônquico e escarro por imunofluorescência ou outro método de coloração.	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Micoses endêmicas	Histopatológico ou microscopia direta de amostras obtidas de um sítio afetado, evidenciando a forma distinta do fungo.	Crescimento em cultura do fungo de amostras obtidas de um sítio afetado.	Cultura de sangue que cresça o fungo.	Não aplicável	Não aplicável

Fonte: Adaptada de Donnelly et al ⁽³⁹⁾.

Tabela 3 – Critérios para doença fúngica invasiva provável

Critérios para doença fúngica invasiva provável (Pulmonar e outras)			
	Fatores do hospedeiro	Fatores clínicos	Evidência micológica
Fungos Filamentosos	<p>História de neutropenia Neoplasia hematológica TMO Transplante de órgãos sólidos Uso prolongado de corticosteróide Uso de imunossupressor para células T ou célula B Imunodeficiência severa Doença do exerto versus hospedeiro</p>	<p>Aspergilose pulmonar - Presença de 1 dos 4 padrões na tomografia: dentre eles - lesões densas com ou sem sinal de halo e cavidade.</p> <p>Outras doenças fúngicas pulmonares- Como aspergilose mas incluindo um sinal de halo reverso.</p> <p>Traqueobronquite- Ulceração traqueobrônquica, nódulo, pseudomembrana, placa ou escara observada na análise broncoscópica</p> <p>Doenças sino-nasais- Dor aguda localizada, úlcera nasal com escara negra Extensão dos seios paranasais através das barreiras ósseas, incluindo a órbita</p> <p>Infecção do sistema nervoso central- 1 dos 2 sinais a seguir: Lesões focais na imagem Realce meníngeo na ressonância magnética ou tomografi computadorizada</p>	<p>Cultura de escarro, lavado, escovado ou aspirado brônquico, aspirado nasal com crescimento de algum fungo filamentoso como <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i> ou <i>Mucorales</i>. Detecção de elementos fúngicos na amostra clínica ao exame microscópico direto. Para aspergilose a detecção do antígeno galactomanana em lavado brônquico ou soro. PCR para <i>Aspergillus</i> Teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo em : Plasma, soro ou sangue total 2 ou mais testes de PCR consecutivos positivo lavado brônquico 2 ou mais testes de PCR duplicados positivos Pelo menos 1 teste de PCR positivo em plasma, soro ou sangue total e 1 teste de PCR positivo lavado brônquico</p>

Candidíase	<p>História de neutropenia Neoplasia hematológica TMO Transplante de órgãos sólidos Uso prolongado de corticosteróide Uso de imunossupressor para células T ou célula B Imunodeficiência severa Doença do exerto versus hospedeiro</p>	<p>Pelo menos 1 dos 2 achados a seguir após um episódio de candidemia nas 2 semanas anteriores: Abscessos pequenos semelhantes a um alvo no fígado ou baço (lesões em olho de boi) ou no cérebro, ou realce meníngeo. Exsudatos retiniais progressivos ou opacidades vítreas no exame oftalmológico.</p>	<p>β-D-glucano detectado em pelo menos 2 amostras de soro consecutivas, desde que outras etiologias tenham sido excluídas e T2Candida positivo¹</p>
Cryptococose	<p>Infecção pelo vírus da Imundeficiência humana Transplante de órgãos sólidos TMO Neoplasia hematológica Uso de imunossupressor para células T ou célula B Imunodeficiência severa Doença renal ou hepática avançada Linfocitopenia CD4+ idiopática</p>	<p>Inflamação meníngea Lesão radiológica compatível com cryptococose</p>	<p>Detecção de <i>Cryptococcus</i> de amostra obtida de sítio não estéril.</p>

¹ No Brasil o T2Candida não é comercializado, para identificação das espécies de Candida é utilizado sistema Vitek®.

Pneumocistos e	Linfocitopenia CD4+ : <200 células/mm ³ Terapia imunossupressora, antineoplásica ou anti-inflamatória associada a disfunção de célula T. Uso de corticosteróides em altas doses por 2 ou mais semanas a menos de 60 dias. Transplante de órgãos sólidos	Quaisquer características radiográficas consistentes, particularmente opacidades em vidro fosco bilaterais, consolidações, pequenos nódulos ou infiltrados unilaterais infiltrado lobar, infiltrado nodular com ou sem cavitação, infiltrados multifocais, padrão miliar. Sintomas respiratórios com tosse, dispneia e hipoxemia acompanhando anormalidades radiográficas, incluindo consolidações, pequenos nódulos, infiltrados unilaterais, derrames pleurais ou lesões císticas na radiografia de tórax ou tomografia computadorizada	Detecção de β-D-glucano em ≥2 amostras de soro consecutivas, desde que outras etiologias tenham sido excluídas. Detecção de DNA de <i>Pneumocystis jirovecii</i> por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real em uma amostra do trato respiratório ²
Micoses endêmicas	Não aplicável pois afetam pacientes saudáveis e imunocomprometidos	Evidências geográficas ou exposição ocupacional	Detecção de antígeno de <i>Histoplasma</i> ou <i>Blastomyces</i> em urina, sangue ou fluidos corpóreos.

Fonte: Donnelly et al ⁽³⁹⁾.

² A detecção de *Pneumocystis jirovecii* pode ser realizada através de Imunofluorescência

Principais Infecções fúngicas invasivas no paciente oncológico

a) Candidíase e outras leveduras causadoras de IFI

A candidíase invasiva é a doença fúngica mais comum e, geralmente, tem origem endógena, iniciando pela invasão da microbiota fúngica na mucosa do trato gastrointestinal, resultante de algum distúrbio imunológico do hospedeiro ou pela inoculação direta por traumatismo ou inserção de agulhas e cateteres ⁽⁴⁵⁾. Essas leveduras possuem diversos fatores de virulência que podem aumentar a gravidade de uma infecção, entre eles estão a produção de proteinases, fosfolipases, adesinas, produção de d-arabinitol, formação de biofilme e formação de hifas^(45,46).

Devido a sua capacidade adaptativa, esses microrganismos podem se desenvolver tanto na presença de oxigênio quanto em anaerobiose. Na maioria das vezes, se reproduzem de maneira assexuada, por meio de estruturas denominadas blastósporos, porém algumas espécies se multiplicam sexualmente por ascósporos ^(45,47).

Dentre as espécies do gênero *Candida*, a *Candida albicans* é a mais prevalente, sendo responsável por cerca de 50% das candidíases, entretanto, nas últimas décadas, têm-se observado o aumento do isolamento de outras espécies como *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis* e *Candida auris* ^(36,48,49). As manifestações clínicas das infecções por leveduras desse gênero podem variar de infecções mucocutâneas não invasivas na orofaringe, esôfago e vagina, sendo as infecções orofaríngeas comuns nos pacientes com neoplasias hematológicas e nos pacientes submetidos ao TMO ^(47,50), até candidíases invasivas caracterizadas pela presença da levedura na corrente sanguínea. As manifestações clínicas das IFI por *Candida* spp não são específicas, variando de febre indiferenciada a sepse com sinais de falhas do sistema de múltiplos órgãos⁽⁵¹⁾

Em 2009, a atenção foi voltada para o aparecimento de uma nova espécie de *Candida*. Descoberta no Japão, foi isolada do ouvido externo de uma mulher que sofria

de otite ⁽⁴³⁾. Essa espécie, denominada *Candida auris*, apresenta resistência intrínseca aos antifúngicos sistêmicos disponíveis atualmente e tem sido associada a surtos de candidemia em muitos países, com taxa de mortalidade estimada entre 30% a 72% e diagnóstico laboratorial difícil pelos métodos bioquímicos ^(43,44). O primeiro caso relatado no Brasil foi identificado em dezembro de 2020, em amostra de ponta de cateter de paciente internado em UTI adulto em hospital do estado da Bahia ⁽⁵²⁾.

Outros gêneros de leveduras também são responsáveis por IFI nos pacientes oncológicos, entre eles *Saccharomyces* e *Rhodotorula*, ⁽⁵³⁾. O gênero *Saccharomyces* pode estar presente colonizando a mucosa gastrointestinal, respiratória e urinária em pacientes imunocomprometidos. *S. cerevisiae* é frequentemente usado em preparações probióticas para a prevenção ou tratamento de vários distúrbios diarreicos, o que se torna um fator de risco para vários tipos de infecções profundas, principalmente a fungemia originada da translocação gastrointestinal ⁽⁵⁴⁾. A fungemia por *S. cerevisiae* apresenta risco de disseminação hematogênica, endocardite e, em alguns casos, pode levar a um desfecho fatal principalmente quando associada com outros fungos, especialmente *Candida spp* ^(55,56). O gênero *Rhodotorula* contém várias espécies clinicamente importantes, com ampla distribuição e isolamento do ar, solo, água. Além disso, faz parte também da microbiota normal do corpo humano. Como agentes patogênicos oportunistas, são responsáveis por meningites, peritonites e endocardites, mas a fungemia por esta levedura ainda é considerada rara ^(57,58). Apesar de não serem organismos leveduriformes a rigor, ao contrário, são filamentosos, classicamente, *Geotrichum* e *Trichosporon* têm sido tratados no grupo de leveduras. *Geotrichum* (renomeado *Saprochaete*) é um patógeno emergente que vem causando morbidade e alta mortalidade nos pacientes oncológicos, sendo o maior fator de risco para a IFI a neutropenia profunda e prolongada e associada ao uso de CVC. Geralmente causa infecção em órgãos como pulmão, fígado e sistema nervoso central, podendo ocorrer lesões na pele e mucosas ^(59,60). Os fungos do gênero *Trichosporon* estão distribuídos no meio ambiente, mas comumente fazem parte da microbiota da pele e dos tratos respiratório e gastrointestinal do ser humano. Esse gênero apresenta muitas espécies, contabilizando em torno de 50 das quais 17 delas são relevantes clinicamente. *Trichosporon spp* são causadores de infecções de pele e de pneumonite de hipersensibilidade em hospedeiros imunocompetentes,

possuindo taxas de mortalidade variando de 40% a 90% nos pacientes com neoplasias hematológicas, sendo associada ao tratamento com antimicrobianos de amplo espectro, assim como terapias antineoplásicas e imunossupressoras e ao uso de CVC ^(61,62).

b) Aspergilose

Dos fungos miceliais, o mais presente nas IFI são os do gênero *Aspergillus*, sendo *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* e *A. nidulans* as espécies mais isoladas ⁽⁶³⁾. Os *Aspergillus* são fungos filamentosos e hialinos que produzem conídios altamente tolerantes a estresse e são facilmente transportados pelo ar. Estão amplamente distribuídos no meio ambiente, se desenvolvendo em plantas, matéria orgânica em decomposição e em solos, e estão presentes transitoriamente no ar (bioaerossóis), assim como em habitats de água doce e marinhos ^(19,63). A internalização do fungo pelo hospedeiro se dá pela inalação de conídios dispersos no ambiente e, geralmente, são eliminados pelos neutrófilos e macrófagos pulmonares em indivíduos imunocompetentes ⁽⁶⁴⁾. A incidência e severidade da aspergilose invasiva depende do grau de imunossupressão do paciente, sendo um alto fator de risco a neutropenia prolongada como a observada em pacientes submetidos ao TMO. A doença invasiva por *Aspergillus* é grave e agressiva nesses pacientes e envolve, mais comumente, o trato respiratório levando à destruição tecidual, angioinvasão e se disseminando para outros órgãos podendo chegar ao estado séptico. Em 2017, a incidência global de aspergilose invasiva foi de 300.000 casos com uma mortalidade associada variando de 30% a 80% ^(36,64–66).

As manifestações clínicas da aspergilose variam e podem ser divididas em quatro categorias, de acordo com a localização e extensão da colonização e invasão, sendo elas: reações alérgicas, queratite aspergilar, aspergilose pulmonar crônica e aspergilose invasiva ⁽⁶⁷⁾. A aspergilose pulmonar invasiva é a forma mais frequente da doença invasiva. Nessa há germinação de conídios inalados e conseqüente crescimento de hifas na árvore respiratória, que se mostram altamente destrutivas e

que podem se disseminar por via hematogênica para locais remotos como cérebro, rins, coração ⁽⁶⁴⁾. Pacientes em risco são os predominantemente receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas e os com neoplasias hematológicas submetidos à quimioterapia e, com menos frequência, aqueles com tumores sólidos ⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. As manifestações clínicas não possuem sinais e sintomas específicos, podendo ser combinado com febre de intensidade variável, tosse, produção de expectoração, dispneia, dor torácica pleurítica, entre outros. A febre na presença de antibioticoterapia pode ser o único sinal nos estágios iniciais da doença ^(51,65). Os critérios diagnósticos mais importantes para aspergilose invasiva são as evidências clínica e radiológica de infecção do trato respiratório inferior; os critérios micológicos, incluindo avaliação microscópica direta e histopatologia, isolamento, cultura e identificação definitiva de *Aspergillus* a partir de uma amostra clínica ou evidências de testes imunológicos, sorológicos e / ou moleculares; características relacionadas ao hospedeiro, como neutropenia ou febre persistente em pacientes de alto risco ⁽³⁹⁾. No critério radiológico, a observação do sinal de halo, que é definido como consolidação periférica com atenuação de vidro fosco central ou o sinal de crescente aéreo podem ser sugestivos de infecção. Estas imagens radiográficas foram relatadas pela primeira vez com referência a aspergilose pulmonar invasiva em um paciente com leucemia aguda, mas desde então foi relatado em várias condições, tanto infecciosas como não infecciosas ^(70,71).

c) Fusariose

Fungos do gênero *Fusarium* são fungos filamentosos e hialinos amplamente encontrados na natureza como no solo, material em decomposição e incidentalmente no ar, os complexos de espécies *Fusarium solani* e *Fusarium oxysporum* são responsáveis por cerca de 50% e 20%, respectivamente, de casos graves de fusariose ⁽⁷²⁾. A infecção se dá através da inalação dos microconídios dispersos no ar ou por inoculação direta por traumatismo, quando então poderá ocorrer invasão e disseminação hematogênica, afetando a pele, tecidos moles profundos, pulmões e

seios da face ^(32,73). O maior fator de risco para fusariose disseminada é a imunossupressão grave com neutropenia persistente, como a apresentada em pacientes com neoplasias hematológicas e pacientes submetidos a TMO para os quais esse fungo é responsável por cerca de 13% das infecções invasivas não aspergilose ⁽⁷²⁾. A fusariose disseminada geralmente apresenta lesões cutâneas eritematosas necróticas e hemoculturas positivas, o que é um mau prognóstico, além disso, a pneumonia é frequente com manifestações clínicas semelhantes à aspergilose invasiva, incluindo macro-nódulos com ou sem sinal de halo e detecção positiva de galactomanana no soro ^(74,75).

d) Mucormicose

O termo mucormicose é associado a infecções fúngicas emergentes causadas pelos fungos da ordem Mucorales, sendo os mais frequentes *Rhizopus* spp, *Mucor* spp, *Lichtheimia* spp, *Rhizomucor* spp e *Cunninghamella* spp ⁽⁷⁶⁾. Os Mucorales ocupam uma diversidade de ambiente como solo, matéria orgânica em decomposição, alimentos e o ar. São fungos filamentosos que apresentam hifas predominantemente asseptadas, largas e entrelaçadas. A infecção se dá através da inalação de esporangiósporos dispersos no ar, ingestão de alimentos contaminados ou por inoculação através da pele e pode se disseminar para órgãos contíguos ⁽⁷⁷⁾. A mucormicose tende a invadir os vasos sanguíneos, levando à trombose, necrose e infarto do tecido, com alta taxa de mortalidade ^(78,79). Os fatores de risco são diabetes descompensado ou cetoacidose, pacientes com neoplasias hematológicas e pacientes submetidos ao TMO ^(32,80). A micose tem uma incidência estimada em 0,43-1,2 casos por milhão de habitantes, por ano, e em pacientes com neoplasia hematológica ou receptores de TMO, exibem uma taxa de 29% a 57 ⁽⁷⁸⁾.

e) Infecção por *Scedosporium*

O gênero *Scedosporium*, que inclui as espécies *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium aurantiacum* e *Lomentospora prolificans* (anteriormente *S. prolificans*), é formado por fungos filamentosos, septados e hialinos que são ubíquos e são normalmente encontrados em climas temperados ⁽³²⁾. Eles são organismos saprófitas, mas, em pacientes suscetíveis, como os que sofrem de neoplasias hematológicas e os transplantados de medula óssea e de órgãos, podem determinar doença invasiva grave com taxas de incidência de 13% a 33% no grupo das infecções fúngicas não aspergilose e, dependendo da região geográfica, pode apresentar alta taxa de mortalidade ^(73,81).

Infecções fúngicas no paciente oncológico em tempos de pandemia pela COVID-19

Em 2019, surgiu na China, em Wuhan, um novo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) que se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada como doença pandêmica pela OMS no início de 2020 e nomeada como doença do coronavírus 2019 (COVID-19)⁽⁸²⁾.

Pacientes oncológicos com COVID-19 apresentam um risco > 40% para hospitalização, cuidados intensivos com necessidade de ventilação mecânica ou morte, e a mudança do perfil imunológico pode levar ao desenvolvimento de coinfeção.⁽⁸³⁾

Em pacientes com câncer, a relação entre a COVID-19 e infecções fúngicas invasivas estão sendo relatadas. Nesses pacientes, a coinfeção por *Aspergillus* spp. está associada a alta morbidade e mortalidade, e diferentes fatores de risco foram correlacionados com a IFI por *Aspergillus*, sendo a linfopenia associada ao COVID-19 um fator crucial pois trata-se de um risco conhecido para infecções oportunistas ^(82,84-86).

Outra infecção secundária relatada (0,03 a 10%) é a infecção da corrente sanguínea por *Candida* spp., nos pacientes admitidos devido à infecção por SARS-CoV-2. Fatores de risco geralmente associados à candidemia estão presentes nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, principalmente nos que apresentam a doença pulmonar grave e que necessitam de hospitalização.^(87–89)

Apesar da aspergilose e candidemia serem as coinfeções mais comuns, outras coinfeções com patógenos fúngicos oportunistas como *Mucormycetes*, *Histoplasma spp*, *Cryptococcus spp* e *Pneumocystis jirovecci* estão sendo relatados.

(82)

Tratamento das doenças fúngicas

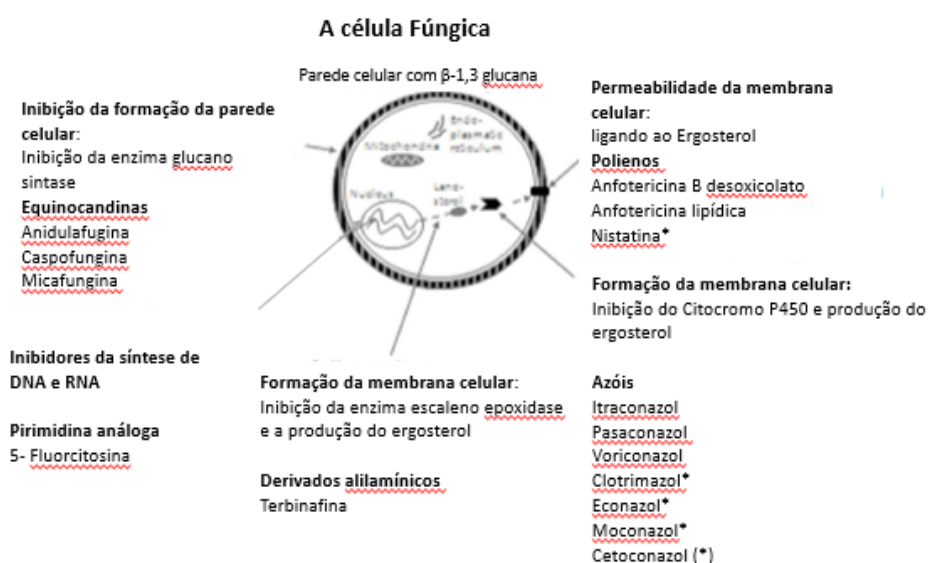
O padrão de tratamento dos pacientes com neoplasias hematológicas e no condicionamento para o TMO inclui a quimioterapia de alta dose. De maneira geral, a terapia antifúngica será estabelecida após a antibioticoterapia, falhas na remissão da febre em pacientes críticos ou imunocomprometidos.

Para o tratamento da IFI, atualmente cinco classes de antifúngicos sistêmicos estão disponíveis para a utilização clínica: os triazóis, os polienos (anfotericina B), as equinocandinas, os análogos de pirimidina (fluorocitosina) e os derivados alilamínicos (terbinafina). A fluorocitosina é utilizada como um auxiliar da anfotericina B. O uso dos triazóis para quimioprofilaxia e tratamento ambulatorial de IFI em pacientes com neoplasias hematológicas apresentou rapidamente uma crescente incidência de infecção por isolados de *Candida* com resistência inata ou adquirida a este medicamento. A resistência a essas drogas reflete a pressão seletiva pelo emprego de antifúngicos de uso clínico e agrícola, tornando o tratamento muito mais difícil⁽⁹⁰⁾.

A Figura 2 sintetiza o mecanismo de ação de cada composto e classe de antifúngicos. Os azóis impedem a síntese do ergosterol, através da inibição da enzima P450 desmetilase. Esses são compostos fungistáticos para os agentes infecciosos. As equinocandinas inibem a enzima glucano-sintase, que atua na formação da parede celular, sendo fungicidas contra *Candida*. A anfotericina é um fungicida que se liga ao

ergosterol da membrana celular, formando poros e alterando a permeabilidade celular. A flucitosina atua inibindo a síntese de DNA e RNA de fungos e é usada em conjunto com a anfotericina para infecções por *Cryptococcus* e outras infecções raras do sistema nervoso central. A terbinafina atua na síntese do ergosterol e é usada para infecções raras e muito graves devido a fungos resistentes como o *Fusarium* em combinação com outros agentes (73,91,92).

Figura 2 - Local de ação das classes de drogas antifúngicas



Nota: Compostos usados para tratamentos tópicos são indicados com “*” e compostos utilizados para tratamentos sistêmicos e tópicos são indicados com “(*)”.

Fonte: Adaptada de Arendrup, M⁽⁹¹⁾.

Com a crescente utilização de drogas antifúngicas, o aparecimento de resistência a esses compostos tem aumentado, dificultando o tratamento e produzindo falhas terapêuticas que podem ser atribuídas a diversos fatores, como a resistência a droga *in vitro* (intrínseca ou desenvolvida ao longo do tratamento) e a resistência clínica (92). A resistência microbiológica *in vitro* envolve mecanismos moleculares intrínsecos, ou seja, uma resistência inata antes da exposição ao antifúngico, ou uma resistência secundária que ocorre em microrganismos expostos ao antifúngico previamente, determinando seleção, sobrevivência e proliferação de resistentes. A resistência clínica se caracteriza pela aparente suscetibilidade do fungo à droga *in vitro*, porém não *in vivo* pela impossibilidade do antifúngico agir no seu alvo por

diversos motivos como, baixo nível do fármaco, pacientes imunodeprimidos, neutropênicos, sítio da infecção e formação de biofilmes em cateteres ^(90,91,93).

Diagnóstico laboratorial das IFI

Para o diagnóstico provada ou provável da IFI é necessária a comprovação de elementos fúngicos na amostra clínica, o que pode ser desafiador, pois dependerá da capacidade do micologista identificar e caracterizar, baseados na morfologia desses elementos e ainda nas análises baseadas em cultura que podem apresentar baixa sensibilidade em amostras de pacientes expostos à terapia antifúngica ^(39,40).

Diagnóstico convencional

A presença de elementos fúngicos estruturados em amostras clínicas provenientes de sítios estéreis e não estéreis pode determinar presuntivamente a etiologia da doença micótica. A visualização de estruturas fúngicas teciduais se tornou impositiva quando fungos contaminantes ambientais ou da microbiota são isolados em culturas. Nesses casos, culturas, exame direto e clínicos devem ser correlacionados. O uso de clarificadores é um método rápido para a avaliação da morfologia histológica ^(94,95). Os tipos de elementos fúngicos que podem ser visualizados incluem hifas septadas, hifas asseptadas, leveduras, pseudo hifas, entre outras estruturas. O achado na microscopia auxilia significativamente na definição etiológica, pois apesar de ser presuntiva, pode ter alta confiabilidade como por exemplo a visualização de *Cryptococcus* spp no líquido cefalorraquidiano ⁽⁹⁴⁾.

A cultura para fungos é o método que permite a recuperação do fungo e dá suporte aos testes de susceptibilidade a antifúngicos, mesmo apresentando uma resposta mais lenta, devido ao tempo de incubação e menor sensibilidade, continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da IFI, em muitas situações. As culturas de

sangue para o diagnóstico de candidemias permanece como uma abordagem de especial atenção pela baixa concentração do fungo na corrente sanguínea. Por outro lado, micologistas não habituados a identificar fungos filamentosos que, normalmente, não infectam humanos imunocompetentes pode confundi-los com contaminantes, comprometendo o direcionamento do tratamento ^(33,94,96). A European Confederation of Medical Mycology (ECMM) junto a International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) e a American Society for Microbiology (ASM) emitiram, em fevereiro de 2021, um guia de orientação para diagnóstico das infecções por fungos raros através de microscopia direta e cultura e destacam fungos filamentosos como *Fusarium spp*, *Lomentospora prolificans* (anteriormente *Scedosporium prolificans*), *Scedosporium spp*, além de fungos demáceos ⁽⁹⁶⁾.

Detecção de anticorpos

Outros exames não baseados em culturas também são utilizados para fornecer evidências de infecção ou exposição prévia a fungos, dentre eles a detecção de anticorpos contra fungos e a detecção de antígenos fúngicos no sangue ou outros tipos de amostra clínica, principalmente ensaios para detecção de *Aspergillus* e *Candida*, os mais presentes nas IFI. A detecção de anticorpos em pacientes imunossuprimidos é limitada, devido ao imunocomprometimento profundo e reduzida resposta humoral e, dessa forma, seu uso está fora do algoritmo de identificação da IFI nesta população^(95,97).

Detecção de antígenos

A detecção de galactomanana (GM) por ELISA está bem estabelecida como método para diagnóstico da aspergilose invasiva e, embora desempenhe um papel crucial, vários estudos mostraram que a triagem sistemática de GM no sangue em

pacientes que recebem posaconazol ou micafungina, durante episódios de alto risco, não é útil devido à baixa prevalência de infecção e o baixo valor preditivo positivo associado de um resultado de teste positivo (40,98). Um ensaio para rápido diagnóstico de GM foi introduzido mais recentemente, o chamado dispositivo de fluxo lateral (LFD) com sensibilidade aproximada de 100%, que se reduz em caso de pacientes submetidos à terapia antifúngica, e especificidade de 80%^(40,98,99).

Kits comerciais para detecção do antígeno manana de *Candida* spp., em soro, estão disponíveis para a detecção de candidíase invasiva, mas ainda necessitam de maior número de estudos para avaliar esse ensaio não sendo, contudo, recomendados pelo CLSI^(40,94).

A detecção de β -D-glucano, um componente da parede celular fúngica, pode ser utilizado, constituindo-se uma ferramenta útil para indicar infecção por importantes gêneros como *Aspergillus*, *Candida*, *Trichosporon*, *Fusarium* e *Exerohilum*⁽⁹⁹⁾.

Detecção de ácidos nucleicos

Várias técnicas moleculares podem ser usadas para detectar fungos em amostras clínicas, utilizando protocolos de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), o que permite diagnosticar e identificar fungos diretamente da amostra clínicas e de isolados cultivados em culturas de sangue, por exemplo. O uso dessa metodologia enfrenta alguns desafios como a quebra da parede celular da célula fúngica e conseqüentemente a lise celular para o acesso ao material genético, mas atualmente, técnicas comerciais baseadas em PCR estão disponíveis facilitando o emprego da metodologia, reduzindo a dificuldade técnica com aumento da sensibilidade e melhorando a especificidade. Técnicas de PCR simples ou multiplex, microarrays, PCR multiplex com ressonância magnética e sequenciamento metagenômico fazem parte do arsenal para diagnóstico laboratorial molecular das infecções fúngicas, tanto de leveduras quanto de fungos filamentosos^(94,95,100).

Detecção por espectrometria de massa

A espectrometria de massa por ionização e dessorção a laser assistida por matriz e analisador de tempo de voo (MALDI-TOF MS) tem sido aplicada em laboratórios para a rápida identificação de fungos, sendo muito eficaz na identificação de leveduras, incluindo *Candida*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* e *Saccharomyces*⁽⁹⁵⁾. Diferentemente das leveduras, a identificação de fungos filamentosos passa por desafios de implementação no preparo da amostra, uma vez que a presença de uma parede celular maior que a de bactérias dificulta o procedimento. Atualmente essas dificuldades tendem a ser superadas com o uso da lise celular o que permite a extração completa da proteína ^(95,98,102).

Devido às dificuldades enfrentadas pelos micologistas no diagnóstico laboratorial das infecções fúngicas, o consenso da ECMM recomenda e descreve os principais passos para o diagnóstico de IFI por leveduras e fungos filamentosos. São recomendações para o diagnóstico de leveduras, o exame direto de amostras estéreis para a prova de infecção, a identificação do isolado em cultura, a realização de teste de sensibilidade e a utilização de outros métodos não baseados em culturas quando possível. Para o diagnóstico de fungos filamentosos, o consenso não recomenda o uso de testes sorológicos como a Galactomanana como triagem em pacientes em tratamento com antifúngico. O uso desse teste combinado com outros ensaios, contudo, contribui para o diagnóstico da aspergilose invasiva. A realização em conjunto de métodos tradicionais, como cultura e microscopia direta e dos ensaios baseados em reação em cadeia da polimerase e/ou da espectrometria de massa aumentam a eficácia diagnóstica dos laboratórios clínicos ⁽⁴⁰⁾.

Testes de susceptibilidade às drogas antifúngicas

Existem dois procedimentos de referência diferentes aprovados com base em técnicas de macro e micro diluição para testes de susceptibilidade antifúngica em *Candida* spp e *Cryptococcus* spp e para fungos miceliais produtores de conídios, sendo eles os procedimentos do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e do European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), com resultados comparáveis, apesar de haver algumas diferenças metodológicas entre eles. Esses estão fundados no cálculo da concentração inibitória mínima (CIM) e estimado pela determinação do percentual de inibição em relação a um controle de crescimento ⁽¹⁰³⁾. No Brasil, através da portaria nº64 de 2018 do Ministério da Saúde, tornou-se obrigatório o uso das normas Br-CAST da EUCAST⁽¹⁰⁴⁾.

A correlação entre a CIM obtida no teste laboratorial e resposta terapêutica pode ser baixa pois os fatores clínicos envolvidos na infecção também devem ser considerados. Fatores laboratoriais como meio utilizado (marca, lote, tipo), tamanho do inóculo, fase de crescimento, temperatura de incubação e determinação dos pontos de corte podem determinar variações na CIM, influenciando no resultado alcançado ao realizar o teste de susceptibilidade ^(103,105). Os valores da CIM permitem que os fungos sejam classificados como "sensíveis" (S), "intermediários" (I) ou "resistentes" (R) a um antifúngico, quando pontos de cortes apropriados são aplicados ^(106,107).

Pontos de corte estão estabelecidos apenas para alguns complexos fungo-drogas, como os antifúngicos anfotericina B, isavuconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol e espécies de *Aspergillus*, porém não há dados que sugiram correlação entre a concentração efetiva mínima das equinocandinas e o tratamento do paciente⁽¹⁰⁸⁾. Para a maioria de espécies de *Candida*, o EUCAST tem estabelecido os valores de ponto corte para a maioria dos compostos ativos: anfotericina B, flucitosina, agentes azólicos e equinocandinas⁽¹⁰⁶⁾.

Os pontos de corte menos definidos tornam a leitura difícil e implicam a um risco de classificações equivocadas de isolados resistentes, pois, embora o teste de sensibilidade possa ser utilizado para a escolha do antifúngico mais ativo, a detecção

de resistência é uma questão importante, já que pode ser traduzido como um preditor de fracasso do tratamento ⁽¹⁰⁵⁾.

Boas Práticas Laboratoriais

Em 1981, a Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) recomendou princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL), fornecendo orientações para a manutenção de um padrão de qualidade nos serviços laboratoriais, envolvendo a segurança dos usuários e do ambiente⁽¹⁰⁹⁾. Em 1994, através de uma exigência do Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA), iniciou-se o programa de reconhecimento da conformidade aos princípios de Boas Práticas de Laboratório (BPL), desenvolvido pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), para aceitação dos laudos eco-toxicológicos emitidos por laboratórios que executavam estudos sobre periculosidade de produtos agrotóxicos ao meio ambiente ⁽¹¹⁰⁾. Embora tenha sido elaborado para laboratórios que realizam ensaios em alimentos e amostras ambientais, os princípios das BPLs são abrangentes e foram ampliados para outras áreas, incluindo laboratórios clínicos. Em decorrência da difusão dos conceitos de qualidade em saúde, passou a ser não concebível que um laboratório clínico não atendesse aos princípios de BPLC e, por isso, em 2002, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 302 para normalizar o funcionamento dos laboratórios e postos de coleta, segundo os princípios das BPLs ⁽¹¹¹⁾. RDC nº 302 correlaciona outras resoluções que suportam todas as diretrizes para o escopo das boas práticas como, por exemplo, a RDC nº50, de 2002, onde há a determinação que a arquitetura dos projetos estruturais também impactam positivo sobre a prevenção das infecções dos serviços de saúde, a partir de aspectos como barreira, recursos físicos, funcionais e operacionais, relacionados a pessoas, ambientes, circulações, práticas diagnósticas, equipamentos, instalações, materiais e resíduos de saúde , e a RDC nº 222 de 2018, que dispõe sobre os requisitos de boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde ⁽¹¹²⁾.

As BPLs alcançam, portanto, padrões de organização de infraestrutura, como a construção e legalização junto aos órgãos governamentais competentes, e a manutenção de recursos humanos qualificados para as funções e protegidos em conformidade com as leis trabalhistas vigentes. Contemplam ainda padrões para equipamentos e instrumentos utilizados com instruções de uso e programas de manutenção e calibrações. Procedimentos operacionais padronizados para todos os exames executados com o devido controle dos documentos também são requeridos. Um programa de controle de qualidade que abranja controles de ensaios e testes de proficiência, controle de reagentes, controle de amostras, rastreabilidade e liberação de laudos, instruções de biossegurança com normas e condutas em todos os seus aspectos é legalmente exigido na norma ^(110,113,114). Uma vez que a RDC nº302 estabelece as condições de funcionamento do laboratório clínico no âmbito nacional, essa deve ser extrapolada para o setor de micologia médica direcionando o atendimento a todos os requisitos. As boas práticas laboratoriais, uma vez implementadas nos serviços de micologia médica, darão suporte para práticas mais seguras, padronizadas, rastreáveis e reproduzíveis, influenciando positivamente o resultado do trabalho e possibilitando o treinamento de novos profissionais.

A necessidade de um olhar sob a execução de exames micológicos em pacientes oncológicos nos leva a este trabalho.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral elaborar um Compêndio de Métodos em Boas Práticas de Micologia Oncológica para o Serviço de Patologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer (INCA) no Rio de Janeiro com aplicabilidade para outros serviços de oncologia no país.

1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) disponibilizar aos micologistas e médicos assistentes normas de biossegurança para o trabalho com fungos;
- b) elaborar os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para o setor de micologia médica aplicado aos pacientes oncológicos;
- c) identificar, dentro de um checklist, as deficiências dentro do setor de micologia; e
- d) avaliar, através da revisão de literatura, a importância do diagnóstico micológico preciso, na oncologia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Uma pesquisa exploratória foi realizada através de aplicação da lista de verificação baseada na RDC 302/2004 ANVISA antes do início da elaboração do Compêndio de Métodos em Boas Práticas (ANEXO A).

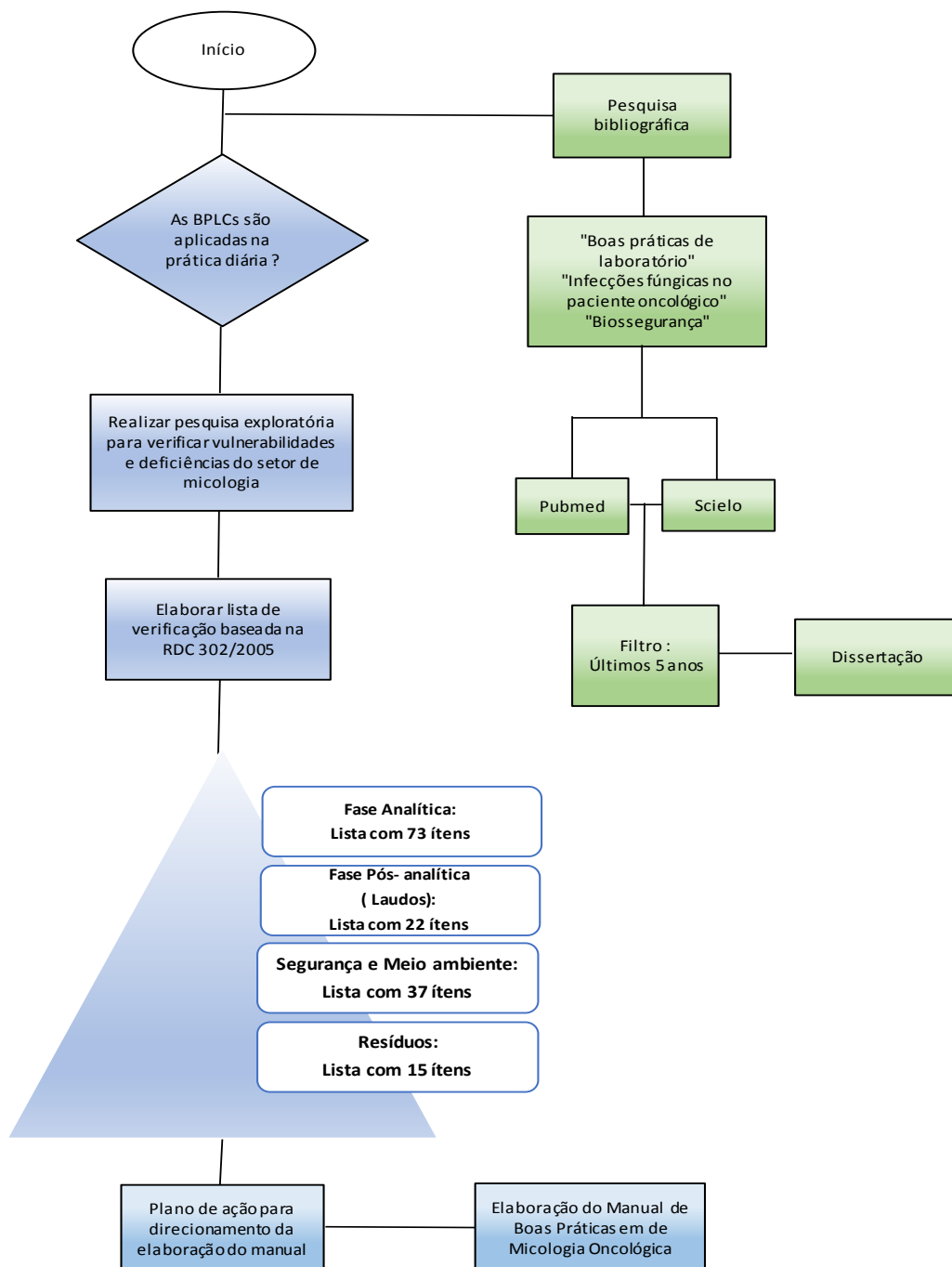
A pesquisa foi realizada por meio de observação visual e com auxílio do profissional do setor no período de junho de 2019.

Com o resultado da pesquisa exploratória foi elaborado um plano de ação para o direcionamento do escopo do Compêndio de Métodos em Boas Práticas de Micologia Oncológica (ANEXO B).

A elaboração do Compêndio de Métodos em Boas Práticas de Micologia Oncológica se deu seguindo os critérios das legislações nacionais vigentes direcionadas ao funcionamento de serviços de saúde: RDC 302 de 13 de outubro de 2005, RDC 222 de 28 de março de 2018, RDC 50 de 21 de fevereiro de 2002, NR-32 de 11 de novembro de 2005 e NBR 14785 de dezembro de 2001, assim como protocolos internacionais do CLSI e EUCAST

A revisão da literatura foi realizada em bases de dados referenciais: PubMed e na biblioteca SciELO, com vistas o levantamento da literatura disponível sobre o tema de interesse, utilizando para consulta as palavras-chave: “Boas práticas de laboratório”, Infecções fúngicas, Pacientes oncológicos, Biossegurança nos últimos 5 anos.

Figura 3 - Fluxograma da metodologia utilizada



Fonte: A autora, 2022.

3 RESULTADOS

3.1 Avaliação exploratória (ANEXO A)

No período entre 03 e 21 de junho de 2019 foi realizada pesquisa exploratória no laboratório de Micologia Médica do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar-RJ com auxílio da lista de verificação da RDC nº 302 de 2005.

A avaliação teve o intuito de verificar as deficiências e vulnerabilidades na realização dos protocolos do setor de micologia médica, no que tange às boas práticas laboratoriais. Dos 144 itens inspecionados, foram evidenciados:

- a) noventa e oito (68,05%) itens atendiam integralmente à RDC nº 302 ;
- b) trinta e oito (26,39%) itens não atendiam integralmente à RDC nº 302 ;
- c) oito (5,56%) itens não eram aplicáveis ao laboratório da Instituição.

O INCA possui gerenciamento de resíduos e programa de saúde do trabalhador, não cabendo ao serviço de Patologia Clínica onde o setor de micologia médica está inserido, a realização deste controle.

3.2 Plano de ação (ANEXO B)

Apesar do setor de micologia médica contar com estrutura física e de equipamentos, há a necessidade de padronizar o sistema de gestão da qualidade, alinhando com a aplicação das normas referentes às Boas Práticas de Laboratório (BPL). O plano de ação forneceu o direcionamento para a elaboração do Compêndio de métodos em Boas Práticas em Micologia Oncológica, produto desta dissertação, evidenciando a necessidade da inclusão dos seguintes capítulos:

- a) Padronização - Requisitos legais;
- b) Riscos;

- c) Biossegurança;
- d) Gestão da qualidade;
- e) Gestão de equipamentos;
- f) Procedimentos operacionais padrão.

3.3 Compêndio de Métodos em Boas Práticas em Micologia Oncológica

3.3.1 Capítulo Padronização

Os requisitos legais são a base para o funcionamento de qualquer estabelecimento de saúde. Este capítulo destaca a legislação brasileira vigente à qual o laboratório e, por conseguinte, o setor de micologia médica, deve seguir, tais como as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) elaboradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), abaixo elencadas:

RDC nº50 de 21 de fevereiro de 2002 que dispõe sobre o regulamento técnico para planejamento, elaboração e avaliação dos projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde ⁽¹¹⁵⁾ ;

RDC nº51 de 06 de outubro de 2011 que altera a RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002⁽¹¹⁶⁾;

RDC nº 222 de 28 de março de 2018 que dispõe sobre os requisitos de boas práticas de gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde ⁽¹¹²⁾;

RDC nº 504 de 27 de maio abril de 2021 que dispõe sobre as boas práticas de transporte de material biológico humano com a finalidade de para garantir a segurança, minimizar os riscos sanitários e preservar a integridade do material transportado ⁽¹¹⁷⁾;

RDC nº 302 de 13 de outubro de 2005 que regulamenta o funcionamento dos laboratórios clínicos ⁽¹¹¹⁾;

Além destas resoluções publicadas pela ANVISA, a Norma Regulamentadora 32 (NR-32) publicada pelo Ministério do Trabalho e Emprego em novembro de 2005

contribui para implementar medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores de serviços de saúde ⁽¹¹⁸⁾.

A Norma Brasileira (NBR) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) publicada em 2017, NBR ISO/IEC 17025 que rege os sistemas de gestão da qualidade para laboratórios de ensaio e calibração, também visa contribuir com o processo de padronização apesar de não ser um requisito legal, atuando como uma norma técnica com inúmeras aplicações para padronização de documentos e procedimentos.

A Norma Brasileira (NBR) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) publicada em 2015, NBR ISO/IEC 15189:2015 que trata dos requisitos de qualidade e competência.

3.3. 2 Capítulo Riscos

Este capítulo foi estruturado em consonância com as normas regulamentadoras (NR) elaboradas pelo Ministério do Trabalho e Emprego (MTE): a NR-9 que define os tipos de riscos ocupacionais e a NR-32 que classifica risco biológico como a probabilidade da exposição ocupacional a agentes biológicos e os tipos de exposição a que o profissional de saúde está inserido. A NR-9 determina a existência de um programa de prevenção de riscos ambientais e a construção de um mapa de risco. Dessa forma, o mapeamento de risco do setor de micologia foi realizado pelo setor de medicina e segurança do trabalho do INCA ^(119,120).

Quadro 1 - Mapeamento de risco do setor de Micologia médica do INCA

MAPEAMENTO DE RISCOS DO SETOR DE MICOLOGIA MÉDICA DO INCA			
	Área de digitação	Área técnica/ bancadas	Micoteca
Risco Biológicos		Microorganismos: contato com materiais contaminados com fluidos orgânicos e culturas positivas	Microorganismos: contaminação por fungos potencialmente patogênicos
Risco químico			Intoxicação, contaminação ou lesão causadas por produtos e/ou substâncias químicas tóxicas.
Risco físico		Temperatura ambiente inadequada, manuseio de bico de bunsen	Temperatura inadequada, quedas
Risco ergonômico	Postura inadequada, lesão por esforço físico, levantamento eventual de peso	Postura inadequada, lesão por esforço físico, Levantamento eventual de peso	
Risco de acidente		Iluminação inadequada, acondicionamento inadequado de materiais, identificação de recipientes inexistentes ou incorretas.	Iluminação inadequada, acondicionamento inadequado de materiais, identificação de recipientes inexistentes ou incorretas.

Fonte: A autora, 2022.

3.3.3 Capítulo Biossegurança

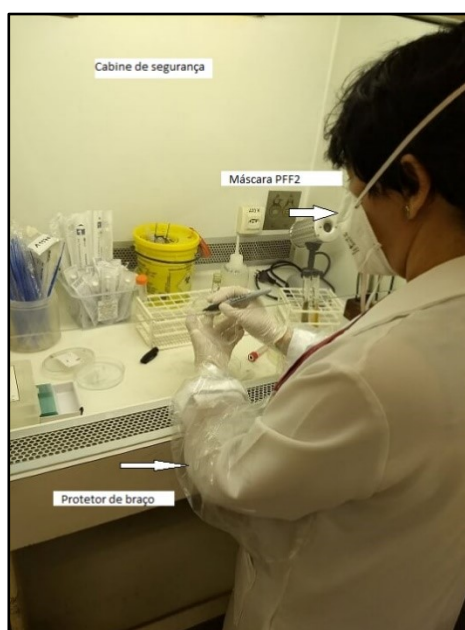
A descrição das práticas e instalações direcionadas à prevenção, redução ou eliminação de riscos a que os micologistas estão expostos durante suas atividades laborativas compõem este capítulo do manual. Sendo assim, foi elaborado seguindo as diretrizes gerais do Ministério da Saúde para o trabalho em contenção com material biológico, que definem biossegurança como “a condição de segurança alcançada por um conjunto de ações destinadas a prevenir, controlar, reduzir ou eliminar riscos inerentes às atividades que possam comprometer a saúde humana, animal e vegetal e o ambiente”⁽¹²¹⁾.

Além disso, o Manual de segurança biológica em laboratório da Organização Mundial da Saúde (OMS) que recomenda que o laboratório avalie o risco potencial

dos procedimentos executados e, dessa forma, identifique as práticas, abordagens e cuidados apropriados a serem adotados foi outra ferramenta que subsidiou a preparação do manual, produto deste trabalho⁽¹²²⁾.

Apesar de haver fungos na classe de risco 3 (*Coccidioides spp* e *Histoplasma capsulatum*), conforme descrito pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), no setor de micologia médica do INCA é possível trabalhar mantendo a segurança dos analistas e do ambiente, em um nível abaixo de contenção, isso é, nível de biossegurança 2(NB-2), utilizando cabine de segurança biológica e todo o aparato que esse nível de contenção exige, uma vez que o manuseio de amostras biológicas geralmente apresenta baixo nível de concentração de fungos e pouco risco respiratório⁽⁹⁷⁾.

Figura 4 - Profissional do setor utilizando os EPIs



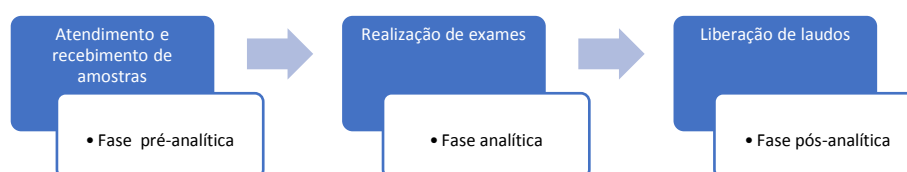
Nota: Profissional do setor utilizando os EPIs: máscara N95 (PFF2), luvas e jaleco, manipulando amostras em CSB e utilizando protetor plástico de braço para evitar contaminação da roupa e ambiente.

Fonte: A autora, 2022.

3.3.4 Capítulo Gestão da Qualidade

A inserção de sistema de gestão da qualidade (SGQ) em laboratórios de análises clínicas no serviço público de modo geral, incluindo o setor de micologia médica do INCA, apresenta algumas dificuldades de implementação em função de características inerentes ao processo burocrático brasileiro. Apesar disso, baseando-se na RDC nº302 de 2005 foi elaborado um roteiro e orientações para uma competência em boas práticas laboratoriais com alguns requisitos técnicos e particularidades do laboratório clínico com a sua linguagem própria. Contudo, deve-se considerar as três fases do processo analítico (Figura 5) para uma gestão do processo completo, respeitando-se a idiossincrasia de cada instituição.

Figura 5 – Fluxo do Trabalho



Fonte: A autora, 2022.

Esse capítulo foi iniciado pela organização geral do laboratório de micologia, tratando-se das responsabilidades do responsável técnico e de sua equipe técnica, parte pertencente à fase pré-analítica. Posteriormente, seguiu-se a descrição do sistema da qualidade, discorrendo sobre a gestão de equipamentos, materiais, reagentes, elaboração de procedimentos operacionais padrão (POPs) e garantia da qualidade com seus controles internos e externos, o que abrange toda a fase analítica. Por fim, foi descrito o sistema de registros e sistema de informática laboratorial, contextualizando a parte pós-analítica.

Os processos da qualidade foram descritos em POPs para facilitar o acesso às principais informações pelos profissionais do setor de micologia médica do INCA.

3.3.5 Capítulo Gestão de Equipamentos

Apesar da gestão de equipamentos do Serviço de Patologia Clínica do INCA, incluindo o setor de micologia médica, ser realizada pelo setor de engenharia clínica, este capítulo descreve os itens de controle necessário às boas práticas laboratoriais. Dessa forma, foram elaboradas listas de checagem e controles dos principais equipamentos, instruções de uso, manutenções, calibrações e validações, originando os POPs 06, 13, 16, 17, 18, 19 e 20.

3.3.6 Capítulo Procedimentos operacionais padrão

Avaliando a necessidade de descrição dos procedimentos executados no setor, foram elaborados e implementados vinte e um POPs, abrangendo desde a fase pré-analítica até a fase pós-analítica. Para tanto, foram elaborados os seguintes POPs:

- a) POP001- Micológico direto;
- b) POP002- Coleta e processamento de amostras para micologia;
- c) POP003- Látex para *Cryptococcus*;
- d) POP004- Microcultura para fungos filamentosos;
- e) POP005- Teste de sensibilidade em tiras;
- f) POP006- Bactec 9240;
- g) POP007- Reagentes para micologia;
- h) POP008- Hemocultura para fungos;
- i) POP009- Tratamento de Não conformidades;
- j) POP010- Gerenciamento de resíduos;
- k) POP011- Biossegurança;
- l) POP012- Controle de qualidade_Micologia;
- m) POP013- Vitek 2;
- n) POP014- Gestão de equipamentos;
- o) POP015- Liberação de laudos;
- p) POP016- Cabine de segurança Biológica;

- q) POP017- Microscópio Nikon;
- r) POP018- Estufas;
- s) POP019- Centrífuga Jouan;
- t) POP020- Citocentrífuga Cytospin;
- u) POP021- Manutenção da Micoteca.

3.3.7 O produto desta dissertação deu origem a volume composto por páginas encadernadas, contendo texto impresso e imagens e que forma uma publicação unitária na área da micologia oncológica e que se encontra depositado e registrado na Câmara Brasileira do Livro sob o número ISBN 978-65-00-32222-4 com data de 07/10/2021(ANEXO D).

4 DISCUSSÃO

A expansão do número de pacientes imunocomprometidos tem colaborado para que cada vez mais espécies fúngicas ambientais sejam responsáveis por infecções invasivas. Esse fato em si impõe aos laboratórios de micologia em hospitais para tratamento de câncer, um olhar mais cuidadoso para a necessidade de formação de profissional com melhor capacitação na identificação de espécies potencialmente patogênicas. Em 2002, Rosner et al.⁽¹²³⁾ documentaram o estado da prática laboratorial de micologia e do treinamento por meio de uma pesquisa de laboratórios que participavam de programas de ensaios de proficiência. Os achados desse estudo apoiaram a alegação de que a prática da micologia laboratorial tradicional apresenta uma multiplicidade de protocolos com baixa padronização ⁽¹²³⁾. Da mesma forma, Ezzelle et al.⁽¹²⁴⁾ constataram que os profissionais devem receber treinamento continuado e específico direto e detalhado para o trabalho micológico e de forma que eles entendam e executem com competência suas atividades ⁽¹²⁴⁾.

Apesar da existência de fontes teóricas, muitas das vezes a disponibilização é fragmentada ou o conteúdo é extenso, mas pouco voltado à prática, dificultando a aplicação no trabalho diário do profissional. Em 2017, Schelenz et al.⁽¹²⁵⁾ realizaram uma pesquisa com laboratórios do Reino Unido sobre a capacidade de diagnóstico de doenças fúngicas invasivas e concluíram que o nível de diagnóstico de fungos no Reino Unido ainda que tivesse melhorado em alguns aspectos nos últimos dez anos, estava abaixo das melhores práticas aceitas, demonstrando uma necessidade urgente de melhorias em muitas áreas de diagnóstico, incluindo a acessibilidade de biomarcadores de fungos, testes de susceptibilidade e fornecimento de testes não baseados em cultura ⁽¹²⁵⁾. A implementação de boas práticas, incluindo a formação de profissionais é uma demanda natural para a cobertura da lacuna de padronização dos laboratórios de micologia e foi visto por Wang et al., em 2018, ao relatar que apenas 30,5% dos laboratórios na China tinham espaço dedicado ao diagnóstico micológico e que somente 27,5% possuíam profissionais especialistas ⁽¹²⁶⁾.

Mazza et al.⁽¹²⁷⁾, em seu estudo sobre a qualidade dos laboratórios de micologia na Argentina, detectaram um baixo percentual de acertos na identificação

de patógenos infrequentes. Expondo a necessidade de se manter o treinamento dos laboratórios na identificação de patógenos emergentes, como foi evidenciado pelos baixos percentuais de respostas corretas (<45%) de *C. gattii*, *W. anomalus*, *C. haemulloni*, *P. lilacinum* e *S. boydii*. Esses autores detectaram um aprimoramento na identificação de *A. terreus* e *A. niger*, o que sugeriu o bom treinamento na resolução dessa identificação ⁽¹²⁷⁾.

No Brasil, o Ministério da Saúde consolidou dados do Inquérito Nacional dos Laboratórios de Microbiologia de Hospitais com 10 ou mais leitos realizados entre abril de 2002 e julho de 2005 e constatou que a concentração desses laboratórios se encontra na região Sudeste (68%), seguido pelas regiões Sul (18%), Nordeste (7%), Norte e Centro-Oeste (3%) e identificou graves deficiências em todos os aspectos investigados no inquérito nacional. Na área de identificação fúngica, 83,9% responderam possuir rotina para identificação fúngica e desses 82,8% identificavam gênero *Candida*, 50,5% foram capazes de identificar espécie de *Candida*, 59,1% identificavam dermatófitos e 60,1% identificavam outros fungos. A realização do teste de sensibilidade para *Candida* era extremamente deficiente. Dos 467 laboratórios participantes do Inquérito, somente 14,1% responderam ter micologista com formação específica ^(128,129).

As infecções fúngicas nosocomiais estão associadas as altas taxas de morbidade e mortalidade, em grande parte pela dificuldade de se produzir um diagnóstico precoce, bem como pelos pacientes hospitalizados com maior risco para infecção por apresentarem maior grau de imunodepressão devido a tratamentos quimioterápicos, e serem portadores de tumores sólidos ou neoplasias hematológicas ou serem submetidos ao TMO. Dentre o arsenal utilizado atualmente para a detecção e controle das IFIs, o laboratório de micologia é o principal recurso. Sendo assim, Mourad et al.⁽¹³⁰⁾ identificaram que atualmente, nesse ambiente hospitalar, o laboratório de micologia necessita ter habilidades de identificação precisa das espécies de fungos, e estar integrado com o departamento de patologia clínica e com os médicos para adoção de novas tecnologias diagnósticas, ou seja, o laboratório de micologia contudo, deve fazer parte da linha de defesa na infecção hospitalar e deve ser cuidadosamente vinculado às práticas clínicas, manejo de antifúngicos e desafios do controle de infecção ⁽¹³⁰⁾.

Apesar da literatura disponível no campo de micologia clínica, há uma escassez de material didático sobre micologia nos pacientes oncológicos para aprimoramento dos micologistas e adequação às boas práticas laboratoriais. Ezzelle et al.⁽¹²⁴⁾ descrevem os critérios fundamentais que constituem as Boas Práticas em Laboratórios Clínicos (BPLC), objetivando a orientação do laboratório clínico na unificação da variedade de requisitos legais e implementação de requisitos críticos para sua operação. Eles citaram que nos Estados Unidos, as normas de BPLC são descritas através da união de orientações das agências reguladoras com organizações de acreditação como o Colégio Americano de Patologistas (CAP) e a Organização Internacional de Normalização (ISO)⁽¹²⁴⁾.

Seguindo nessa direção, a ANVISA instituiu pela Portaria nº864 de 30 de setembro de 2003, um grupo de trabalho objetivando a elaboração do Regulamento Técnico de Funcionamento de Laboratórios Clínicos. Esse grupo de trabalho foi composto por representantes das seguintes instituições: ANVISA, Vigilâncias Sanitárias Estaduais, Laboratório de Saúde Pública, Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (SAS/MS), Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. O grupo teve, sob sua responsabilidade, elaborar uma proposta de Regulamento Técnico sobre o funcionamento dos Laboratórios Clínicos, incluindo: coleta e transporte de material biológico, biossegurança, controle externo da qualidade e execução de testes "in house", que foi publicado pela ANVISA como "Consulta Pública nº. 50, em 06 agosto de 2004" e ficou aberta às sugestões pelo prazo de 60 (sessenta) dias, os quais foram prorrogados por mais 30 (trinta) dias. As sugestões recebidas foram consolidadas pelos técnicos da Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde – GGTES/ANVISA e pelos componentes do grupo de trabalho. Após discussões, as sugestões pertinentes foram incorporadas ao texto do Regulamento Técnico, sendo produzido um documento final consensual sobre o assunto. Como resultado, considerando a necessidade de normalização do funcionamento dos Laboratórios Clínicos, a proteção do usuário e do meio ambiente e levando em conta a relevância da qualidade dos exames laboratoriais para apoio ao diagnóstico eficaz, a ANVISA publicou, em 13 de outubro de 2005, a Resolução RDC

nº 302/2005, que “dispõe sobre Regulamento Técnico para Funcionamento de Laboratórios Clínicos” ⁽¹¹¹⁾.

A publicação da RDC nº302 preencheu as lacunas verificadas no funcionamento dos laboratórios brasileiros, fornecendo orientações de requisitos mínimos para habilitação desses serviços, visando a garantia da qualidade total dos laboratórios clínicos. Como nos princípios de Boas Práticas de Laboratório da OECD ⁽¹³¹⁾, a RDC nº302 é constituída por um conjunto de critérios normativos destinados ao estabelecimento do sistema da qualidade e inclui aspectos fundamentais como a organização e pessoal; programa de garantia da qualidade; instalações; equipamentos; materiais e reagentes; sistemas analíticos; procedimentos operacionais e biossegurança. A aplicação de um roteiro de inspeção serve como uma lista de verificação objetiva do cumprimento, não só da legislação vigente como também das normas de BPL, sendo recomendável que os estabelecimentos o apliquem periodicamente, como forma de autoavaliação.

Das três esferas administrativas, no Rio de Janeiro, apenas a Secretaria Estadual de Saúde publicou um roteiro de inspeção, através da Portaria nº 743 de 28 de junho de 2006 ⁽¹³²⁾, mas não é mais utilizado devido sua obsolescência, dessa forma a aplicação de um roteiro baseado na RDC nº302 foi o mais indicado para a verificação das condições no cumprimento da legislação e orientação na elaboração do Manual, produto dessa dissertação. A aplicação do roteiro de inspeção, como uma pesquisa exploratória no setor de micologia médica do INCA, revelou que dos 144 requisitos, o setor demonstrou cumprir 98 (68,05%) e não conseguiu evidenciar o cumprimento de 38 (26,39%) dos requisitos relacionados, além de detectar 8 (5,56%) requisitos não aplicáveis ao setor. A inclusão de um capítulo dedicado às legislações brasileiras teve o intuito de levar o conhecimento aos profissionais envolvidos e alertar sobre a necessidade de adequação às mudanças e atualizações dos requisitos. Com relação a unificação de normas e regulamentos, a RDC nº302, no item sobre infraestrutura, relaciona a RDC nº50, de 21/02/2002, que dispõe o regulamento para planejamento, programação e elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos da saúde. A RDC nº51 de 06 de outubro de 2011 alterou e revogou a RDC nº50.

Sobre recursos humanos, a RDC nº302 aborda a Norma Regulamentadora NR-7 da portaria MTE (Ministério do Trabalho e Emprego) nº3214, de 08 de junho de 1978 e a Lei 6514, de 22 de dezembro de 1977. Em relação ao descarte de resíduos, a RDC 306 de 07 de dezembro de 2004 indicada na RDC nº302 foi revogada e substituída pela RDC nº 222, de 28 de março de 2018 ⁽¹¹²⁾. É notória a necessidade de constante atualização na busca das legislações pertinentes para a manutenção das conformidades dos processos. Além disso, o capítulo ainda discorre sobre a NR-32 da portaria MTE de 11 de novembro de 2005 que tem como finalidade estabelecer as diretrizes básicas para a implementação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde ⁽¹²⁰⁾. A RDC nº504, de 27 de maio de 2021, também foi citada, pois trata do transporte de materiais biológicos ⁽¹¹⁷⁾, e finalizando foi mencionada a Norma Brasileira NBR ISO/IEC 17025 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), que aborda os sistemas de gestão da qualidade para laboratórios de ensaio e calibração.

Segundo o Ministério da Saúde, laboratórios de microbiologia são locais que podem expor profissionais a riscos de contrair doenças infecciosas. Não há dúvidas quanto à exposição ao risco dos profissionais no setor de micologia médica, especial atenção deve ser dada às amostras clínicas recebidas para pesquisa do agente etiológico que não possuem informações suficientes. O principal elemento de contenção é o conhecimento dos riscos e adesão às práticas e técnicas padrões ⁽¹³³⁾.

Os capítulos “Riscos” e “Biossegurança” trazem as informações para o treinamento adequado dos profissionais na manipulação dos fungos no ambiente hospitalar, bem como o conceito de biossegurança que hoje estende-se a fatores periféricos (físicos, químicos e ergonômicos). A NR-9 do MTE define legalmente os riscos ambientais incluindo todos os agentes físicos, químicos e biológicos presentes nos ambientes de trabalho ⁽¹¹⁹⁾. A avaliação desses riscos no setor de micologia médica foi realizada e um mapa de risco foi elaborado pelo departamento de medicina ocupacional do INCA. Seguindo os critérios do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), o nível 2 de biossegurança atende às necessidades do setor de micologia médica, pois os fungos em amostras clínicas geralmente estão presentes em baixas concentrações e apresentam pouco risco respiratório, mesmo para

amostras clínicas que possam conter fungos de alto risco (*Coccidioides* spp e *Histoplasma capsulatum*)⁽⁹⁷⁾.

A RDC nº302 definiu três fases sequenciais dentro da realização de um exame laboratorial, sendo elas a fase pré-analítica, a fase analítica e a fase pós-analítica e deve ser assegurada a garantia da qualidade em cada uma dessas fases. Segundo Figueiredo e Silveira⁽¹³⁴⁾, os programas da qualidade em laboratório visam estabelecer métodos mínimos para garantia da assertividade dos resultados como por exemplo, a definição de métodos e critérios por meio de procedimentos ou instruções de trabalho, a formação de competência e o treinamento das pessoas envolvidas, a definição de parâmetros de calibração, a verificação e a manutenção para equipamentos, a segurança laboratorial das amostras e dos envolvidos e a garantia da qualidade dos insumos utilizados e dos resultados finais⁽¹³⁴⁾. O capítulo dedicado a gestão da qualidade, orienta sobre a organização geral e as responsabilidades e descreve sobre o sistema da qualidade, abrangendo equipamentos, materiais, reagentes, procedimentos operacionais padrão, registros, sistema informatizado laboratorial e a garantia da qualidade. A garantia da qualidade foi elaborada elencando no controle interno as três fases analíticas e o controle de qualidade externo. A gestão de equipamentos faz parte do processo de qualidade analítico, os controles, as manutenções, as calibrações e os registros devem estar contidos nos procedimentos e instruções de uso do usuário pois visa a prevenção de defeito, redução de erros e desperdícios de tempo, mão-de-obra e valores financeiros além de segurança no resultado obtido.

Em 2010, a ANVISA entendendo a necessidade de conhecimento dos profissionais, publicou dentro do projeto Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, um módulo dedicado a micologia médica, módulo 8 que descreve sobre a detecção e identificação dos fungos de importância médica, visando o aprimoramento dos profissionais, porém esse módulo se deteve na descrição de métodos e técnicas não abrangendo todos os aspectos necessários⁽¹³⁵⁾ e, nos dias atuais, o laboratório de micologia médica, em qualquer hospital que assista pacientes imunocomprometidos, necessita de um conjunto de habilidades que o capacitem a usar e validar muitas ferramentas novas para o diagnóstico rápido e preciso das infecções fúngicas invasivas em oncologia.

CONCLUSÃO

Partindo-se da assertiva que o laboratório de micologia médica deve estar vinculado às práticas clínicas e laboratorial e que sua atuação auxilia no diagnóstico e tratamento de pacientes oncológicos. Com o resultado desse trabalho, podemos concluir que:

- a) um diagnóstico eficiente, que proporcione o início de terapêutica mais rápido, é fundamental nas IFIs para o diagnóstico e tratamento de pacientes oncológicos;
- b) as deficiências dentro do setor de micologia ainda estão presentes e a inserção de procedimentos padronizados minimizam os erros e facilitam o treinamento de novos profissionais.
- c) as BPLs em um laboratório de micologia devem englobar elementos que garantam aos profissionais segurança para o trabalho com fungos, dentre eles: requisitos legais atualizados, organização de pessoal, estrutura física, validação de ensaios controle de qualidade interna e externa, programa de segurança laboral, gestão da informação, armazenamento, recuperação e transporte; e
- d) com o Compêndio de métodos em Boas Práticas Laboratorial em Micologia Oncológica foi possível disponibilizar os POPs, um material base para consulta sobre a manipulação das amostras biológicas de acordo com a legislação vigente, e a padronização dos métodos. E por conseguinte, eficiência no diagnóstico, confiabilidade dos resultados, proporcionando ao paciente oncológico, muito suscetível a infecções fúngicas invasivas, um início de terapêutica com maior rapidez.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira LA, Fonseca CMO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. 172p.
2. Kroeff M. Resenha da Luta contra o Câncer no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
3. Instituto Nacional de Câncer. [homepage na internet]. Institucional [acesso em 14 mar 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/institucional>
4. Instituto Nacional de Câncer. [homepage na internet]. Publicações. [acesso em 15 ago 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/livro-abc-4-edicao.pdf>
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2019. 117 p.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394–424.
8. Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. Journal of Epidemiology and Global Health. 2019;9(4):217-222.
9. Hansen BA, Wendelbo O, Bruserud O, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2019;12(1):e2020009.
10. Instituto Nacional de Câncer. [homepage na internet]. Tratamento do Câncer [acesso em 21 ago 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento>
11. Santos S, Sousa T, Costa D, Lopes L, Peleja E, Melo D, et al. Infecções Associadas ao Cuidado em Saúde em um Hospital Oncológico Brasileiro: análise de cinco anos. Enfermeria Global. 2012;25:18–27.

12. Andrade V, Sawada NO, Barichello E. Qualidade de vida de pacientes com câncer hematológico em tratamento quimioterápico. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2013;47(2):355–61.
13. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC, Zago MMF. Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009;43(3):581–7.
14. Netto JJS. Medicina perioperatória em oncologia: papel do anestesiológico no controle da morbidade cirúrgica. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2004;50(3):261–7.
15. Helber HA, Hada AL, Pio RB, Moraes PHZ de, Gomes DBD. Immunotherapy-induced pneumonitis: cases report. *Einstein*. 2018;16(2):eRC4030.
16. Instituto Nacional de Câncer. REDOME - Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea. Tipos de Transplante [Internet]. [acesso em 18 ago 2021]. Disponível em: <http://redome.inca.gov.br/medula-ossea/tipos-de-transplante/>
17. Silva MJS, Souza PGVD de. Desenvolvimento de doenças e complicações após transplante de medula óssea. *Brazilian Journal of Development*. 2020;6(12):98279–94.
18. Instituto Nacional de Câncer. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer. 6. edição. Rio de Janeiro: INCA; 2020. 114 p.
19. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections: Epidemiology, Infection Control, and Prevention. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2016;30(4):1023–52.
20. Georges Q, Azoulay E, Mokart D, Soares M, Jeon K, Oeyen S, et al. Influence of neutropenia on mortality of critically ill cancer patients: results of a meta-analysis on individual data. *Critical Care*. 2018;22(1):326.
21. Garcia-Vidal C, Carratalà J. Patogenia de la infección fúngica invasora. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(2):152-8.
22. Garcia RCL, Bellaver G, Silva KM, Rigatto MH da SP. Neutropenia febril: abordagem diagnóstica e terapêutica TT - Febrile neutropenia: diagnostic and therapeutic approach. *Acta méd*. 2018;39(2):269–79.
23. Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology*. 2020;2020(1):135–9.
24. Çeken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Toros GY, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2020;14(8):886–92.

25. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(30):3043–54.
26. White TC, Findley K, Dawson TL, Scheynius A, Boekhout T, Cuomo CA, et al. Fungi on the Skin: **Dermatophytes** and Malassezia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(8):a019802.
27. Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, de Camargo ZP, et al. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. Vol. 56, *Medical Mycology*. Oxford University Press; 2018.
28. Mittal J, Ponce MG, Gendlina I, Nosanchuk JD. Histoplasma capsulatum: Mechanisms for Pathogenesis. In 2018. p. 157–91. [acesso em 21 ago 2020]. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/82_2018_114
29. Laniado-Laborín R, Arathoon EG, Canteros C, Muñiz-Salazar R, Rendon A. Coccidioidomycosis in Latin America. *Medical Mycology*. 2019;57:S46–55. (Supplement 1)
30. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. 2017;3(1):1
31. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozí MT, Castañeda E, Arechavala A, Córdoba S, et al. The status of cryptococcosis in latin America. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Fundacao Oswaldo Cruz*. 2018;113(7):e170554.
32. Chandorkar A, Simkins J. Emerging Fungal Cutaneous Infections in Immunocompromised Patients. *Current Fungal Infection Reports*. 2020;14(3):217–24.
33. Rautemaa-Richardson R, Richardson MD. Systemic fungal infections. *Medicine (United Kingdom)*. 2017;45(12):757–62.
34. Janbon G, Quintin J, Lanternier F, D’Enfert C. Studying fungal pathogens of humans and fungal infections: fungal diversity and diversity of approaches. *Genes and Immunity*. 2019;20(5):403–14.
35. Bernardes M, Hohl TM. Fungal Infections Associated With the Use of Novel Immunotherapeutic Agents. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2020;7(4):142–9.
36. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2017;3(4):57.

37. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(Suppl 2):S121–7.
38. de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(12):1813–21.
39. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367–76.
40. Jenks JD, Gangneux J, Schwartz IS, Alastruey- A. Diagnosis of Breakthrough Fungal Infections in the Clinical Mycology Laboratory: An ECMM Consensus Statement. 2020;6(216):1–19.
41. Quindós G. Epidemiología de las micosis invasoras: un paisaje en continuo cambio. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2018;35(4):171–8.
42. Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2020;115(9):e200430.
43. Nett JE. *Candida auris*: An emerging pathogen “incognito”? Hogan DA, editor. *PLOS Pathogens* . 2019;15(4):e1007638.
44. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: A review of the literature. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(1):1–2.
45. Singh DK, Tóth R, Gácsér A. Mechanisms of Pathogenic *Candida* Species to Evade the Host Complement Attack. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:1–9.
46. Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Current Opinion in Microbiology*. 2020;56:7–15.
47. Singh-Babak SD, Babak T, Fraser HB, Johnson AD. Lineage-specific selection and the evolution of virulence in the *Candida* clade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(12):e2016818118.

48. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of *Candida* pathogenesis: revisiting the vital drivers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(10):1797–819.
49. Ho J, Camilli G, Griffiths JS, Richardson JP, Kichik N, Naglik JR. *Candida albicans* and candidalysin in inflammatory disorders and cancer. *Immunology*. 2021;162(1):11–6.
50. Bays DJ, Thompson GR. Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(2):545–66.
51. Granwehr B.P., Sipsas N.V., Kontoyiannis D.P. (2020) Fungal Infections in Cancer Patients. In: Nates J., Price K. (eds) *Oncologic Critical Care*. Springer, Cham.; 2020.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alerta de Risco GVIMS/GGTES/Anvisa n. 01/2020.[acesso em 15 jun 2021]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/identificacao-de-possivel-caso-de-candida-auris-no-brasil/ALERTA012020CANDIDAAURIS07.12.2020_2.pdf/view
53. Lin S-Y, Lu P-L, Tan BH, Chakrabarti A, Wu U-I, Yang J-H, et al. The epidemiology of non- *Candida* yeast isolated from blood: The Asia Surveillance Study. *Mycoses*. 2019;62(2):112–20.
54. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(suppl_2):S129–34.
55. Alsammar H, Delneri D. An update on the diversity, ecology and biogeography of the *Saccharomyces* genus. *FEMS Yeast Research*. 2020;20(3):1–12.
56. Fadhel M, Patel S, Liu E, Levitt M, Asif A. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia in a critically ill patient with acute cholangitis and long term probiotic use. *Medical Mycology Case Reports*. 2019;23:23–5.
57. Kitazawa T, Ishigaki S, Seo K, Yoshino Y, Ota Y. Catheter-related bloodstream infection due to *Rhodotorula mucilaginosa* with normal serum (1→3)- β -D-glucan level. *Journal de Mycologie Médicale*. 2018;28(2):393–5.
58. Gharaghani M, Taghipour S, Zarei Mahmoudabadi A. Molecular identification, biofilm formation and antifungal susceptibility of *Rhodotorula* spp. *Molecular Biology Reports*. 2020;47(11):8903–9.
59. Hajar Z, Medawar W, Rizk N. *Saprochaete capitata* (*Geotrichum capitatum*), an emerging fungal infection in kidney transplant recipients. *Journal de Mycologie Médicale*. 2018;28(2):387–9.

60. Durán Graeff L, Seidel D, Vehreschild MJGT, Hamprecht A, Kindo A, Racil Z, et al. Invasive infections due to *Saprochaete* and *Geotrichum* species: Report of 23 cases from the FungiScope Registry. *Mycoses*. 2017;60(4):273–9.
61. Guo LN, Yu SY, Hsueh PR, Al-Hatmi AMS, Meis JF, Hagen F, et al. Invasive infections due to *Trichosporon*: Species distribution, genotyping, and antifungal susceptibilities from a multicenter study in China. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019;57(2): e01505-18.
62. Yu SY, Guo LN, Xiao M, Kudinha T, Kong F, Wang H, et al. *Trichosporon dohaense*, a rare pathogen of human invasive infections, and literature review. *Infection and Drug Resistance*. 2018;11:1537–47.
63. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microbial Biotechnology*. 2017;10(2):296-322.
64. Darling BA, Milder EA. Invasive aspergillosis. *Pediatrics in Review*. 2018;39(9):476–8.
65. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;41(1):80–98.
66. Solano C, Vázquez L. Invasive aspergillosis in the patient with oncohematologic disease. *Revista Iberoamericana de Micología*; 2018;35(4):198–205.
67. Tischler BY, Hohl TM. Menacing Mold: Recent Advances in *Aspergillus* Pathogenesis and Host Defense. *Journal of Molecular Biology*. Academic Press; 2019;431(21):4229–46.
68. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SCA, Sorrell TC. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2017;17(11):e344–56.
69. Dandachi D, Wilson Dib R, Fernández-Cruz A, Jiang Y, Chaftari AM, Hachem R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with solid tumors: risk factors and predictors of clinical outcomes. *Annals of Medicine*. 2018;50(8):713–20.
70. Ray A, Mittal A, Vyas S. CT Halo sign: A systematic review. *European Journal of Radiology*. 2020;124:108843.
71. Thomas R, Madan R, Gooptu M, Hatabu H, Hammer MM. Significance of the reverse halo sign in immunocompromised patients. *American Journal of Roentgenology*. 2019;213(3):549–54.

72. Batista BG, Chaves MA de, Reginatto P, Saraiva OJ, Fuentefria AM. Human fusariosis: An emerging infection that is difficult to treat. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2020;53:1–7.
73. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;3099(20):1–12.
74. Yamasmith E, Chongtrakool P, Chayakulkeeree M. Isolated pulmonary fusariosis caused by *Neocosmospora pseudensiformis* in a liver transplant recipient: A case report and review of the literature. *Transplant Infectious Disease*. 2020;22(6):e13344.
75. Guarana M, Nouér SA, Nucci M. EQUAL Fusariosis score 2021: An European Confederation of Medical Mycology score derived from current guidelines to measure QUALity of the clinical management of invasive fusariosis. *Mycoses*. 2021; 64(12):1542-1545.
76. Wagner L, de Hoog S, Alastruey-Izquierdo A, Voigt K, Kurzai O, Walther G. A Revised Species Concept for Opportunistic *Mucor* Species Reveals Species-Specific Antifungal Susceptibility Profiles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(8):1–8.
77. Reid G, Lynch JP, Fishbein MC, Clark NM. Mucormycosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;41(01):099–114.
78. Phoompoung P, Luong M-L. Treatment of Non-*Aspergillus* Mold Infections: a Focus on Mucormycosis and Fusariosis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*. 2019;11(4):401–17.
79. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of Fungi*. 2019;5(26):1-19.
80. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(12):3221–30.
81. Bronnimann D, Garcia-Hermoso D, Dromer F, Lanternier F. Scedosporiosis/lomentosporiosis observational study (SOS): Clinical significance of *Scedosporium* species identification. *Medical Mycology*. 2021;59(5):486–97.
82. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China *Mycopathologia*. Springer; 2020;185(4):599–606.

83. Satyanarayana G, Enriquez KT, Sun T, Klein EJ, Abidi M, Advani SM, et al. Coinfections in Patients With Cancer and COVID-19: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(3):ofac037.
84. Chiurlo M, Mastrangelo A, Ripa M, Scarpellini P. Invasive fungal infections in patients with COVID-19: a review on pathogenesis, epidemiology, clinical features, treatment, and outcomes. *New Microbiologica*. 2021;44(2):71-83.
85. Salehi M, Ahmadikia K, Badali H, Khodavaisy S. Opportunistic Fungal Infections in the Epidemic Area of COVID-19: A Clinical and Diagnostic Perspective from Iran. *Mycopathologia*. 2020;185(4):607–11.
86. Marr KA, Platt A, Tornheim JA, Zhang SX, Datta K, Cardozo C, et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(1):18–25.
87. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021;160(2):454–65.
88. Cuntrò M, Manisco A, Guarneri D, Zuglian G, Vailati F, Passera M, et al. Bloodstream infections during the first wave of COVID-19. A short microbiological retrospective picture at Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *The new microbiologica*. 2022;44(1):51–8.
89. Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses*. 2021;64(2):152–6.
90. Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Resistance to Antifungal Drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(2):279–311.
91. Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Danish medical journal [Internet]*. 2013;60(11):B4698.
92. Staber P, Langner S, Dornbusch HJ, Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2007;157(19):503–10.
93. Christopheit M, Schmidt-Hieber M, Sprute R, Buchheidt D, Hentrich M, Karthaus M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Socie. *Annals of Hematology*. 2021;100(2):321–36.

94. Wengenack NL, Lainhart W, Wiederhold NP, Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for detection and culture of fungi in clinical specimens. 2012. 164 p.
95. Ramanan P, Wengenack NL, Theel ES. Laboratory Diagnostics for Fungal Infections: A Review of Current and Future Diagnostic Assays. *Clinics in Chest Medicine*. 2017;38(3):535–54.
96. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;3099(20):1–12.
97. Wengenack NL, Lainhart W, Wiederhold NP, Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and procedures for detection and culture of fungi in clinical specimens. 2012. 164 p.
98. Patterson TF, Donnelly JP. New Concepts in Diagnostics for Invasive Mycoses: Non-Culture-Based Methodologies. *Journal of Fungi*. 2019;5(9):1-10.
99. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. Vol. 30, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016;30. p. 125–42.
100. McCarthy MW, Walsh TJ. PCR methodology and applications for the detection of human fungal pathogens. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2016;16(9):1025–36.
101. Terrero-Salcedo D, Powers-Fletcher M v. Updates in Laboratory Diagnostics for Invasive Fungal Infections. Kraft CS, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(6):1–11.
102. Sanguinetti M, Posteraro B. Identification of Molds by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. Kraft CS, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017;55(2):369–79.
103. Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M. EUCAST and CLSI: How to Assess in Vitro Susceptibility and Clinical Resistance. *Current Fungal Infection Reports*. 2012;6(3):229–34.
104. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 64 de 11 de dezembro de 2018. Determina aos laboratórios da rede pública e rede privada, de todas as Unidades Federadas, a utilização das normas de interpretação para os testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), tendo como base os documentos da versão brasileira do European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Diário Oficial da União*. 14 dez 2018.

105. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas N v. Invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: Emergence of resistant pathogens and new antifungal therapies. *Turkish Journal of Hematology*. 2018;35(1):1–11.
106. Arendrup M, Meletiadis J, Mouton JW, Lagrou K, Hamal P, Nóbrega de Almeida Júnior - Médico J, et al. EUCAST- Documento Definitivo E.DEF. 7.3.2- Abril 2020 Método para determinação de concentração inibitória mínima em caldo dos agentes antifúngicos para leveduras. [acesso em 15 jun 2021]. 2020. Disponível em: <http://www.eucast.org>
107. Kahlmeter G, The EUCAST Steering Committee. Redefining susceptibility testing categories S, I and R. *The EUCAST*. [publicação online]; 2019 [acesso em 15 jun 2021]. Disponível em: www.eucast.org
108. Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Lagrou K, Hamal P, Kelly D. Método para determinação de concentração inibitória mínima em caldo dos agentes antifúngicos para fungos filamentosos formadores de conídios. [publicação online];2017[acesso em 15 jun 2021] Disponível em: <http://www.eucast.org>
109. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas da OMS para laboratórios de microbiologia farmacêutica. Washington: OPAS;2013.
110. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Histórico: A Cgcre como Autoridade Brasileira de Monitoramento da Conformidade aos Princípios das Boas Práticas de Laboratório - BPL [publicação online];2020 [acesso em 15 jun 2021] Disponível em: <https://www.gov.br/inmetro/pt-br/assuntos/monitoramento-de-boas-praticas-de-laboratorio/historico>
111. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº302, de 14 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. *Diário Oficial da União*. 14 out 2005.
112. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 28 mar 2018.
113. OCDE. Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP) [Internet]. 2018 [acesso em 3 ago 2021]. Disponível em: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-document-on-good-in-vitro-method-practices-givimp_9789264304796-en
114. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. *Medicina Laboratorial. Boas Práticas em Microbiologia Clínica*. São Paulo: Manole;2015. 323 p.
115. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC Nº. 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o

Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União. 21 fev 2022.

116. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 51 - Resolução da Diretoria Colegiada, de 6 de outubro de 2011. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a análise, avaliação e aprovação dos projetos físicos de estabelecimentos de saúde no Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e dá outras providências. Diário Oficial da União. 10 out 2011.
117. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. A Resolução - RDC 504, de 27 de maio de 2021. Dispõe sobre as Boas Práticas para o transporte de material biológico humano. Diário Oficial da União. 31 mai 2021.
118. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Portaria MTb n.º 485, de 11 de novembro de 2005. Norma Regulamentadora-NR 32 Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Diário Oficial da União. 16 nov. 2005.
119. Brasil. Ministério da Economia. Portaria n° 6.735, de 10 de março de 2020. Aprova a nova redação da Norma Regulamentadora n° 09 - Avaliação e Controle das Exposições Ocupacionais a Agentes Físicos, Químicos e Biológicos.(Processo n° 19966.100181/2020-45). Diário Oficial da União. 12 mar. 2020.
120. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Portaria MTb n.º 485, de 11 de novembro de 2005. Norma Regulamentadora - NR 32, de 11 de novembro de 2005. Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde. Diário Oficial da União. 16 nov. 2005.
121. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes gerais para o trabalho em contenção com agentes biológicos. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 64 p.
122. World Health Organization. Laboratory biosafety manual. 3. rd. Geneva:WHO;2004.181p.
123. Rosner ER, Reiss E, Warren NG, Shadomy HJ, Lipman HB. Evaluation of the Status of Laboratory Practices and the Need for Continuing Education in Medical Mycology. American Journal of Clinical Pathology. 2002;118(2):278–86.
124. Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R, et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2008;46(1):18–29.
125. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the

diagnosis of serious fungal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):461–74.

126. Wang H, Wang Y, Yang Q-W, Ni Y-X, Lin L-K, Luo Y-P, et al. A national survey on fungal infection diagnostic capacity in the clinical mycology laboratories of tertiary care hospitals in China. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2020;53(6):845–53.
127. Mazza M, Davel GO, Refojo N, Taverna CG, Bueno NS, Canteros CE, et al. Effectiveness of the National Quality Control Program in Mycology of Argentina and performance evaluation of participating laboratories. *Revista Argentina de Microbiología*. 2021;53(2):104–9.
128. Regina M, Cardoso A, Ferreira CG. Inquérito nacional de laboratórios de microbiologia de hospitais com 10 ou mais leitos de UTI e hospitais sentinelas. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2007.166p.
129. Levy CE, Ferreira CG, Cardoso MRA, Costa LB, Levin ASS. Análise do inquérito nacional sobre infra-estrutura, recursos humanos, equipamentos, procedimentos, controle de qualidade e biossegurança nos laboratórios de microbiologia. Brasília: Ministério da Saúde;2007.103p.
130. Mourad A, Perfect JR. What Can the Clinical Mycology Laboratory Do for Clinicians Today and Tomorrow? *Current Clinical Microbiology Reports*. 2017;4(2):96–105.
131. Organization for Economic Co-operation and Development. *OECD Principles on Good Laboratory Practice*. Paris: OECD Environmental Health and Safety Publication; 1998.
132. Secretaria de Saúde. Rio de Janeiro. Banco de Legislações em Saúde do RJ. Portaria SES/ CVS N° 743 de 28 de junho de 2006. Institui os roteiros para inspeção em laboratórios de análises clínicas, postos de coleta e serviços de execução de testes laboratoriais remotos (TLR) e testes rápidos em hospitais no âmbito estado do rio de janeiro e dá outras providências. 2006.
133. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. *Biossegurança em Laboratórios Biomédicos e de Microbiologia*. Brasília: Ministério da Saúde 2001;275p.
134. Figueiredo JG, Silveira RB. Análise da viabilidade da implementação de um sistema de gestão da qualidade em um laboratório de pesquisa e ensino público. *Conexões - Ciência e Tecnologia*. 2020;14(2):67-79.
135. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica*. In: *Microbiologia clínica para o*

controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: Anvisa, 2013.46p.

136. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. Medicina Laboratorial. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML): boas práticas em microbiologia clínica. São Paulo: Manole;2015. 323 p.
137. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 307, de 14 de novembro de 2002. Altera a Resolução - RDC nº 50 de 21 de fevereiro de 2002 que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União. 18 nov 2002.
138. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC N° 20, de 10 de abril de 2014. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano. Diário Oficial da União. 10 abr 2014.
139. Pike RM. Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. Health laboratory science. 1976;13(2):105–14.
140. Sewell DL. Laboratory-acquired infections: Are microbiologists at risk? Clinical Microbiology Newsletter. 2006;28(1):1–6.
141. DiSalvo AF. Mycotic morbidity - An occupational risk for mycologists. Mycopathologia. 1987;99(3):147–53.
142. Brasil. Ministério da Saúde. Classificação de Risco dos Agentes Biológicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 191 p.
143. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Norma Regulamentadora NR 12 - Segurança no trabalho em máquinas e equipamentos - Portaria SEPRT n.º 916, de 30 de julho de 2019. Ret. - Altera a redação da Norma Regulamentadora nº 12 - Segurança no Trabalho em Máquinas e Equipamentos. Diário Oficial da União. 31 jul 2019.
144. Li N, Hu L, Jin A, Li J. Biosafety laboratory risk assessment. Journal of Biosafety and Biosecurity. 2019;1(2):90–2.
145. Simas CM, Cardoso TAO. Biossegurança e arquitetura em laboratórios de saúde pública. PósFAUUSP. 2008;24:108-124.
146. Brasil. Ministério do Trabalho e Previdência. Portaria MTb n.º 876, de 24 de outubro de 2018. Norma Regulamentadora NR 17- Ergonomia. Diário Oficial da União. 26 out 2018.

147. Clinical and Laboratory Standards Institute. Principles and Procedures for Detection of Fungi in Clinical Specimens. 2 rd. CLSI guideline M54-A; 2021.
148. Espinhaço LMRA. Qualidade em Análises Clínicas Hospitalares Indicadores de Fase Analítica. Trabalho de Conclusão de Curso [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] – Faculdade de Farmácia da Universidade Coimbra; 2014.
149. Anais do 5. Congresso Brasileiro de Eletromiografia e Cinesiologia e 10. Simpósio de Engenharia Biomédica; 23-27 out 2017; Uberlândia(MG): UFU Minas;2017.
150. Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Orientação sobre validação de métodos analíticos. [publicação online]; 2010 [acesso em 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.ufjf.br/bacann/files/2011/05/Validacao-Inmetro.pdf>

ANEXO A - Roteiro de inspeção

ROTEIRO DE INSPEÇÃO NO LABORATÓRIO DE MICOLOGIA MÉDICA INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)			
1	Área Técnica	Conforme (C) Não Conforme (NC) Não Aplicável (NC)	Observação
1.1	A ventilação é adequada?	C	
1.2	A iluminação é adequada?	C	
1.3	A temperatura ambiente é adequada?	C	
1.3.1	Há controle da temperatura ambiente?	C	
1.3.2	Existem registros?	C	
1.4	As paredes são laváveis?	C	
1.5	As paredes estão em bom estado de conservação?	C	
1.6	Os tetos estão em bom estado de conservação?	C	
1.7	Os pisos são laváveis?	C	
1.8	Os pisos não possuem rachaduras?	C	
1.9	As superfícies de bancada são de material impermeável e lisas?	C	
1.10	As instalações elétricas estão em bom estado de conservação e uso?	C	
1.11	O setor está limpo?	C	
1.12	Utiliza gás combustível?	S	Informativo
1.12.1	Em caso afirmativo especificar a fonte:		
	Rede pública	S	Informativo
	Recipientes transportáveis	NA	

1.12.1.1	Em caso afirmativo para recipientes transportáveis, informar		
	Encontra-se dentro da área técnica		
	Fora da área técnica, com ventilação direta para o exterior		
	Fora da área técnica com exaustão mecânica promovendo lançamento de ar para o exterior		
1.13	Informar número de geladeiras existentes	5	2 Geladeiras, 2 frigobares e 1 freezer
1.13.1	Estão em bom estado de conservação?	C	1 geladeira em manutenção
1.13.2	Estão limpas?	C	
1.13.3	Não foram observados comida e/ou bebida na geladeira?	C	
1.13.4	A temperatura é controlada?	C	
1.13.5	Existem registros?	C	
1.13.6	A temperatura é adequada no momento da inspeção?	C	
1.14	Existem procedimentos operacionais padrão referentes às atividades do setor?	NC	Não há instruções escritas para todas as atividades do setor.
1.15	Os produtos para diagnóstico de uso in vitro comerciais possuem registro no Ministério da Saúde?	C	
1.15.1	Estão dentro do prazo de validade?	C	
1.15.2	Estão armazenados de acordo com as instruções do fabricante?	C	
1.16	Reagentes e soluções manipuladas no local estão devidamente rotulados com as informações: procedência-identidade-concentração - riscos potenciais - dados de estabilidade - data da	NC	Os rótulos não possuem todas as informações

	preparação - prazo de validade - instruções de armazenamento - e nº de lote se necessário.		
1.17	Existem instruções escritas sobre preparação de reagentes?	NC	O setor prepara somente corantes e não possui procedimento descrito
1.18	Existem procedimentos analíticos disponíveis para consulta?	NC	Não há instruções escritas para todas as atividades do setor.
1.18.1	Os procedimentos analíticos são consultados?	NC	
1.18.2	Os procedimentos analíticos possuem todas as informações pertinentes ao exame realizado?	NC	
1.19	As instalações desta área são adequadas ao volume de trabalho?	C	
1.20	Existem no setor padrões/controles necessários para monitoração das análises?	C	
1.20.1	Em caso afirmativo se necessário são aliquotados, rotulados e armazenados de forma correta?	NA	
1.20.2	Existe procedimento escrito para utilização dos controles / padrões com descrição clara dos critérios de aceitabilidade das análises?	C	São utilizadas cepas padrões no equipamento Vitek
1.20.3	Os padrões e controles são corretamente empregados?	C	
1.21	Os equipamentos apresentam etiqueta de identificação contendo estado de calibração e / ou verificação e data da última	C	

	e próxima verificação / calibração?		
1.21.1	Estão em bom estado de conservação?	C	
1.21.2.	Há programa de manutenção preventiva e calibrações de acordo com as necessidades reais do laboratório referentes aos equipamentos / instrumentos utilizados neste setor?	C	A manutenção preventiva é controlada pelo setor de engenharia clínica da Instituição.
1.21.3	Existem instruções de operação dos equipamentos acessível e de fácil compreensão?	NC	
1.21.4	Equipamentos ou materiais fora de uso estão identificados como tal?	NA	
1.21.5	Existe histórico dos procedimentos de manutenção preventiva, calibração, manutenção corretiva, uso na rotina?	C	
1.22	O sistema de registro garante rastreabilidade da operação – desde recebimento da amostra até liberação de resultado?	C	
1.22.1	Os registros de exames permanecem arquivados por 5 anos?	C	
	Estão legíveis e de fácil recuperação?	C	
1.23	Existe controle interno da qualidade para todos os parâmetros analisados?	NC	
1.24	As amostras de controle interno e externo são analisadas pelos mesmos funcionários que processam as respectivas análises de rotina?	C	
1.25	Os métodos e sistemáticas para análises das amostras controle são os mesmos para amostras de pacientes / clientes?	C	
1.26	Existe procedimento para verificação dos resultados	NC	

	dos controles antes da liberação dos resultados de exame?		
1.26.1	Existem registros?	NC	
1.27	Os limites para aceitação de resultados das amostras-controle estão definidas?	NC	
1.28	Resultados não conformes das amostras controles são procedidas de ações corretivas?	C	Controles do Vitek são vistos e corrigidos
	Existem registros?	NC	
1.29	Os registros de controle interno da qualidade são arquivados por no mínimo 5 anos?	NC	
1.30	Comprova resultados do programa de controle externo da qualidade para os exames no setor?	C	
1.31	O diretor do laboratório ou supervisor técnico realiza revisão periódica dos resultados do programa de controle externo da qualidade?	NC	
1.32	As não conformidades detectadas pelo programa de controle externo da Qualidade sofrem ações corretivas?	NC	
	Existem registros?	NC	
1.33	Os registros de programa de controle externo da qualidade são arquivados por no mínimo 5 anos?	NC	
1.34	Após as análises: as amostras de soro e outros fluídos biológicos permanecem retidos no mínimo por 24 horas?	C	
1.35	Possui todos os equipamentos e/ou materiais adequados e/ ou reagentes necessários para realização de todas as análises da especialidade relacionada no local? (à exceção dos exames sob contrato com laboratório de apoio)	C	
1.36	Possui todos os equipamentos e/ou materiais adequados e/ou reagentes necessários para realização das análises de acordo com as metodologias divulgadas nos laudos de exames?	C	

1.38	Existem instruções escritas sobre preparação de reagentes, soluções e meios de cultura?	NC	
1.39	Existem microrganismos de controle?	C	
1.40	Os meio de cultura preparados no local estão identificados com número de lote, data de preparação e vencimento?	NA	
1.40.1	Existem meios de cultura específicos e necessários para o isolamento micológico?	C	
1.41	Existe conjunto mínimo de discos de antibióticos que corresponda ao antibiograma liberado?	C	São realizados antifungigrama por E-test e no Vitek
1.42	Os procedimentos micológicos são realizados em:		
	Capela sem exaustão	C	
	Capela com exaustão		
	Gabinete de contenção física		
	Cabine de segurança biológica (fluxo laminar)	C	
	Outros – informar:		
1.43	Para a cabine de segurança biológica existem instruções de operação e manutenção preventiva de fácil compreensão?	NC	
1.44	Existem instruções para descontaminação de superfícies de trabalhos?	NC	
1.45	A estufa bacteriológica está em bom estado de conservação?	C	
2	Emissão de Laudos		
2.1	Existe procedimento operacional padrão para o sistema de informática laboratorial?	C	
2.2	Existem códigos para acessar os diferentes níveis de segurança do programa?	NC	
2.3	Os funcionários que acessam os diferentes níveis de Segurança do programa estão definidos claramente e por escrito?	NC	
2.4	Os procedimentos para liberação / entrega de laudos garantem a confidencialidade dos mesmos?	NC	

2.5	Existe procedimento de registro nos laudos se a análise foi realizada em amostra não conforme?	NC	
2.6	Existe procedimento para notificar ao médico clínico e/ ou paciente e /ou responsável e/ou laboratório solicitante – conforme o caso - de resultados que se encontrem em faixa de risco para o paciente?	NC	
2.7	Todos os laudos emitidos preenchem os seguintes requisitos?		
	Legíveis e em português	C	
	Nome do paciente	C	
	Número de registro	C	
	Identificação do laboratório – registro no Conselho Profissional correspondente	C	
	Número da licença estadual de funcionamento	C	
	Data da obtenção e recebimento da amostra - horário se indicado no procedimento operacional.	C	
	Data da liberação do laudo	C	
	Nome do exame	C	
	Material coletado	C	
	Resultado do exame com a unidade empregada, se couber	C	
	Valor de referência para o exame realizado e na mesma unidade	C	
	Informações adicionais se necessários	C	
	Nome, registro no Conselho Regional e assinatura do profissional legalmente habilitado	C	
2.8	Os registros de exames permanecem arquivados por 5 anos?	C	
	Estão legíveis e de fácil recuperação?	C	
2.9	Existe procedimento operacional padrão para registro de reclamações, registro das ações tomadas designando funcionário responsável pelas ações e conclusões finais?	NC	
3	Saúde - Segurança e Meio Ambiente		

3.1	Existe manual de biossegurança disponível?	NC	
3.2	O acesso às áreas de trabalho é restrito a pessoas autorizadas?	C	
3.3	É proibida a entrada de crianças na área técnica?	C	
3.4	Existe equipamento de segurança para combater incêndios?	C	
3.4.1	Estão de conformidade com a licença do corpo de bombeiro para o local?	C	
3.4.2	O acesso aos extintores está livre?	C	
3.5	Existe um programa de sanitização do local?	NC	
3.5.1	Existem registros de sua execução?	NC	
3.6	As áreas de trabalho estão limpas, ordenadas e descontaminadas?	C	
3.7	Os funcionários estão adequadamente uniformizados?	C	
3.8	Os uniformes (aventais) estão limpos e em boas condições?	C	
3.9	Existe orientação do uso do avental apenas no laboratório?	NC	
3.10	Marcar os E.P.I. existentes:		
	Luvas de procedimentos descartáveis	C	
	Luvas domésticas	NA	
	Luvas de proteção térmica	NA	
	Óculos com proteção lateral	C	
	Máscaras	C	
	Visores	C	
	Outros	C	Aventais e protetores de braço
3.11	Os reativos (voláteis, inflamáveis, corrosivos) estão acondicionados em locais bem ventilados e em estantes baixas ou sobre estrados no piso?	C	
3.12	Os reativos tóxicos estão armazenados em armários trancados?	NC	
3.13	Não foi observado pipetagem com a boca de material biológico ou químico?	C	
3.14	Existem as seguintes recomendações para a área do laboratório:		

	Não utilizar anéis e pulseiras	C	
	Prender cabelos	C	
	Não utilizar sandálias	C	
	Não atender ao telefone com luvas	C	
	Não tocar nas maçanetas com luvas	C	
	Lavar as mãos após deixar o laboratório	C	
	Proibição de comer, beber, fumar e armazenar alimentos e / ou comida	C	
3.15	As recomendações acima são cumpridas?	C	
3.16	Há orientação para desinfecção de bancadas com hipoclorito de sódio a 1% ou álcool a 70% no início e final do expediente?	NC	
3.17	Há racionalização no uso de luvas, programando as atividades com antecedência?	NC	
3.18	Existem instalações de segurança como lava-olhos e chuveiro?	C	
3.19	Existe procedimento escrito de primeiros socorros?	NC	
3.19.1	Existe no local ou próximo, material de primeiros socorros?	NC	
3.20	A eliminação das características de periculosidade dos resíduos infectantes ocorre no próprio local de geração?	C	
3.20.1	Para o item acima, existem registros da data e processo utilizado?	NC	
4	Resíduos		
4.1	A produção semanal de resíduos de saúde atinge 700 l?	NA	
4.2	Classifique o tipo de resíduo de serviço de saúde gerado no local:		
	Infectante (biológico - sangue – hemoderivados)	C	
	Especial (radioativo - farmacêutico - químico perigoso)	NA	
	Comum (não oferece risco à saúde)	C	
4.3	Existe uma separação dos resíduos por categoria?	C	
4.4	Existe procedimento operacional padrão para descarte dos diversos resíduos gerados no laboratório?	NC	

4.5	Os recipientes de lixo são acionados por pedal e estão identificados e tampados?	C	
4.5.1	Estão limpos?	C	
4.6	Os sacos de lixo para descarte final são de cor branca leitosa, contendo cruz vermelha e dizeres: lixo hospitalar?	C	
4.7	Os sacos de lixo estão preenchidos com conteúdo de até 2/3 de sua capacidade volumétrica?	C	
4.8	Os resíduos perfuro cortantes estão acondicionados em recipientes rígidos?	C	
4.9	As agulhas contaminadas logo após o uso são descartadas em recipientes rígidos?	C	
4.10	Nos recipientes rígidos há indicação da simbologia de substância infectante?	C	
4.11	Assinale o tratamento destinado a resíduos líquidos infectantes / líquidos orgânicos:		
	Autoclavação	C	
	Outros (especificar)		
4.12	Existem registros deste procedimento?	NC	

ANEXO B - Plano de ação

Plano de Ação para implementação de melhorias no setor de Micologia Médica do Serviço de Patologia Clínica do INCA				
TEM	I	REQUISITO	DOCUMENTOS	REGISTROS
.14	1	Existem procedimentos operacionais padrão referentes às atividades do setor?	Apesar de haver algumas instruções escritas, não há para todas as atividades e processos executados no setor.	Deverão ser criados os seguintes procedimentos operacionais padrão: Pesquisa direta, Colheita e Processamento de Amostras, Látex para Cryptococcus, Microcultura, E-test, Bactec 9240, Reagentes, Hemocultura, Relatório de Não conformidades, Gerenciamento de resíduos, Biossegurança, Gerenciamento de resultados, Equipamentos - Manutenções e Calibração, Micoteca- Gerenciamento e Manutenção, Controle de Qualidade, Vitek
.16	1	Reagentes e soluções manipuladas no local estão devidamente rotulados com as informações: procedência-identidade-concentração - riscos potenciais - dados de estabilidade - data da preparação - prazo de validade – instruções de armazenamento - e n° de lote se necessário.	Reagentes produzidos no setor, como corantes, não possuem identificação com todas as informações necessárias.	Criar uma planilha para que sejam registradas as informações dos reagentes utilizados na produção e criar etiqueta padrão para os mesmos.
.17	1	Existem instruções escritas sobre preparação de reagentes?	O setor prepara somente corantes e não possui procedimento descrito	Descrito no Ítem 1.14
.18	1	Existem procedimentos analíticos disponíveis para consulta?	Não há instruções escritas para todas as atividades do setor.	
.18.1	1	Os procedimentos analíticos são consultados?		

.18.2	1	Os procedimentos analíticos possuem todas as informações pertinentes ao exame realizado?		
.21.3	1	Existem instruções de operação dos equipamentos acessível e de fácil compreensão?		
.23	1	Existe controle interno da qualidade para todos os parâmetros analisados?	Não há instrução escrita para utilização de controle interno	Criação de procedimento operacional padrão para utilização, ação e registros dos controles de qualidade
.26	1	Existe procedimento para verificação dos resultados dos controles antes da liberação dos resultados de exame?		
.26.1	1	Existem registros?		
.27	1	Os limites para aceitação de resultados das amostras-controle estão definidos?		
.28	1	Resultados não conformes das amostras controles são procedidas de ações corretivas?	Controles do Vitek são vistos e corrigidos	Criar uma planilha para registros
		Existem registros?		
.29	1	Os registros de controle interno da qualidade são arquivados por no mínimo 5 anos?		
.31	1	O diretor do laboratório ou supervisor técnico realiza revisão periódica dos resultados do programa de controle externo da qualidade?	O setor participa do Programa de Excelência para Laboratórios Médicos (PELM) que é o controle externo da qualidade disponibilizado pela Sociedade Brasileira de Patologia, porém não há impressão dos resultados da avaliação e ciência pelo Chefe do serviço.	Organizar uma pasta para arquivo dos resultados do Programa de qualidade com a devida ciência do Chefe do serviço
.32	1	As não conformidades detectadas pelo programa de controle externo da Qualidade sofrem ações corretivas?	Não foi visualizada não conformidade nos anos de 2018 e 2019, porém não há procedimento descrito para correção quando houver.	Descrito nos itens 1.23 ,1.26 e 1.27

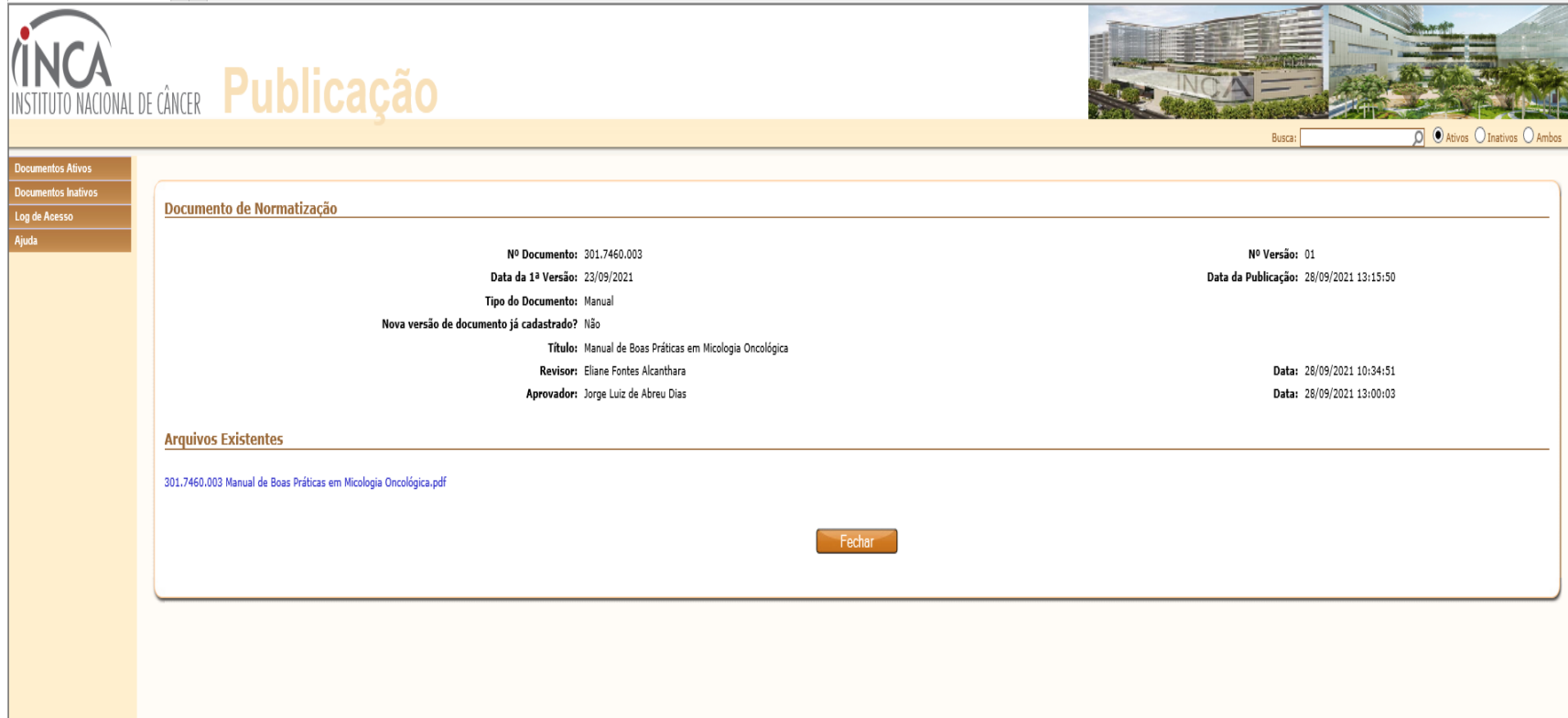
	Existem registros?		
.33	1 Os registros de programa de controle externo da qualidade são arquivados por no mínimo 5 anos?		
.38	1 Existem instruções escritas sobre preparação de reagentes, soluções e meios de cultura?	O setor prepara somente corantes e não possui procedimento descrito	Descrito no item 1.14
.43	1 Para a cabine de segurança biológica existem instruções de operação e manutenção preventiva de fácil compreensão?	Não existe procedimento operacional padrão para a utilização da cabine de segurança.	A instrução de uso estará inserida no POP Equipamentos -Manutenções e Calibração
.44	1 Existem instruções para descontaminação de superfícies de trabalhos?	Não instruções descritas para descontaminação das superfícies de trabalho.	As instruções para descontaminação das superfícies estarão inseridas no POP Procedimento geral do setor
.2	2 Existem códigos para acessar os diferentes níveis de segurança do programa?	Não há institucionalmente definição de níveis de acesso ao sistema laboratorial	Avaliar junto ao serviço de TI a possibilidade de inserção de níveis de acesso e dessa forma garantir a confidencialidade dos resultados.
.3	2 Os funcionários que acessam os diferentes níveis de Segurança do programa estão definidos claramente e por escrito?		
.4	2 Os procedimentos para liberação / entrega de laudos garantem a confidencialidade dos mesmos?		
.5	2 Existe procedimento de registro nos laudos se a análise foi realizada em amostra não conforme?	Não há	Inserção de campo Observação no laudo
.6	2 Existe procedimento para notificar ao médico clínico e/ ou paciente e /ou responsável e/ou laboratório solicitante – conforme o caso - de resultados que se encontrem em faixa de risco para o paciente?	Toda hemocultura e Latex para Cryptococcus POSITIVOS são comunicados ao médico assistente e/ou ao médico do CCIH, porém não há procedimento descrito	O procedimento será descrito nos Procedimentos operacionais afins.

.9	2	Existe procedimento operacional padrão para registro de reclamações, registro das ações tomadas designando funcionário responsável pelas ações e conclusões finais?	Não há procedimento descrito para o setor. A instituição possui serviço de Ouvidoria o qual recebe reclamações e elogios e repassam para os setores responsáveis. Não foi possível verificar ocorrência de reclamações para o setor	Criar um registro para acompanhamento.
.12	3	Os reativos tóxicos estão armazenados em armários trancados?	Os reativos encontram-se em armários e prateleiras, mas não ficam trancados	Realocar os reativos para armário trancado e ventilado.
.16	3	Há orientação para desinfecção de bancadas com hipoclorito de sódio a 1% ou álcool a 70% no início e final do expediente?	Não instruções descritas para descontaminação das superfícies de trabalho.	As instruções para descontaminação das superfícies estarão inseridas no POP Procedimento geral do setor
.19	3	Existe procedimento escrito de primeiros socorros?	Não há procedimento escrito para estas atividades	Criação do POP de Biossegurança do setor.
.19.1	3	Existe no local ou próximo, material de primeiros socorros?		
.20	3	A eliminação das características de periculosidade dos resíduos infectantes ocorre no próprio local de geração?	Todo o resíduo infectante do setor é autoclavado no laboratório antes de ser retirado para o abrigo, mas não é procedimento descrito	Criação do POP Gerenciamento de resíduos
.20.1	3	Para o item acima, existem registros da data e processo utilizado?		
.4	4	Existe procedimento operacional padrão para descarte dos diversos resíduos gerados no laboratório?		
.11	4	Assinale o tratamento destinado a resíduos líquidos infectantes / líquidos orgânicos:		
.13	4	Existem registros deste procedimento?		

ANEXO C - Publicação do Manual de boas práticas em micologia oncológica no Portal do INCA (Intranet)

The screenshot shows a web browser window with the URL http://lotus_inca.inca.local/apps/publicacao.nsf. The page header features the INCA logo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER) and the word 'Publicação'. A navigation menu on the left includes 'Documentos Ativos', 'Documentos Inativos', 'Log de Acesso', and 'Ajuda'. The main content area displays a table of documents with columns for 'Número', 'Título do Documento', and 'Versão'. The table is expandable and includes navigation controls like 'Expandir', 'Contrair', 'Anterior', 'Próximo', and 'Ajuda'.

Número	Título do Documento	Versão
▶	Divisão de Administração Hospitalar	
▶	Divisão de Enfermagem	
▶	Divisão Técnico Assistencial	
▶	Gerência de Risco	
▶	Recuperação Pós Anestésica	
▶	Seção de Centro Cirúrgico	
▶	Seção de Clínica Médica	
▶	Seção de Dermatologia	
▶	Seção de Endoscopia	
▶	Seção de Farmácia Hospitalar	
▶	Seção de Oncologia Clínica	
▶	Seção de Oncologia Pediátrica	
▶	Seção de Psicologia	
▶	Seção de Psiquiatria	
▶	Seção de Terapia Intensiva	
▶	Serviço de Anestesia	
▶	Serviço de Apoio Técnico - Administrativo	
▶	Serviço de Enfermagem em Centro Cirúrgico	
▶	Serviço de Nutrição e Dietética - Nutrição Enteral	
▼	Serviço de Patologia Clínica	
301.7460.001	Atividades do Serviço	01
301.7460.002	Manual de Biossegurança	03
301.7460.003	Controle Externo de Qualidade	05
301.7460.003	Manual de Boas Práticas em Micologia Oncológica	01
301.7460.004	Atendimento ao paciente no laboratório	03
301.7460.005	Atendimento nas enfermarias pelo laboratório	02
301.7460.006	Manual de Coleta, Transporte e recebimento de amostras biológicas	03
301.7460.007	Plano de contingência para geladeiras do laboratório	00
301.7460.008	Segurança do trabalho no laboratório	01
301.7460.009	Atendimento as Urgencias no Laboratório	02

ANEXO C - Publicação do Manual de boas práticas em micologia oncológica no Portal do INCA (Intranet) (Continua)

INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Publicação

Busca: Ativos Inativos Ambos

- Documentos Ativos
- Documentos Inativos
- Log de Acesso
- Ajuda

Documento de Normalização

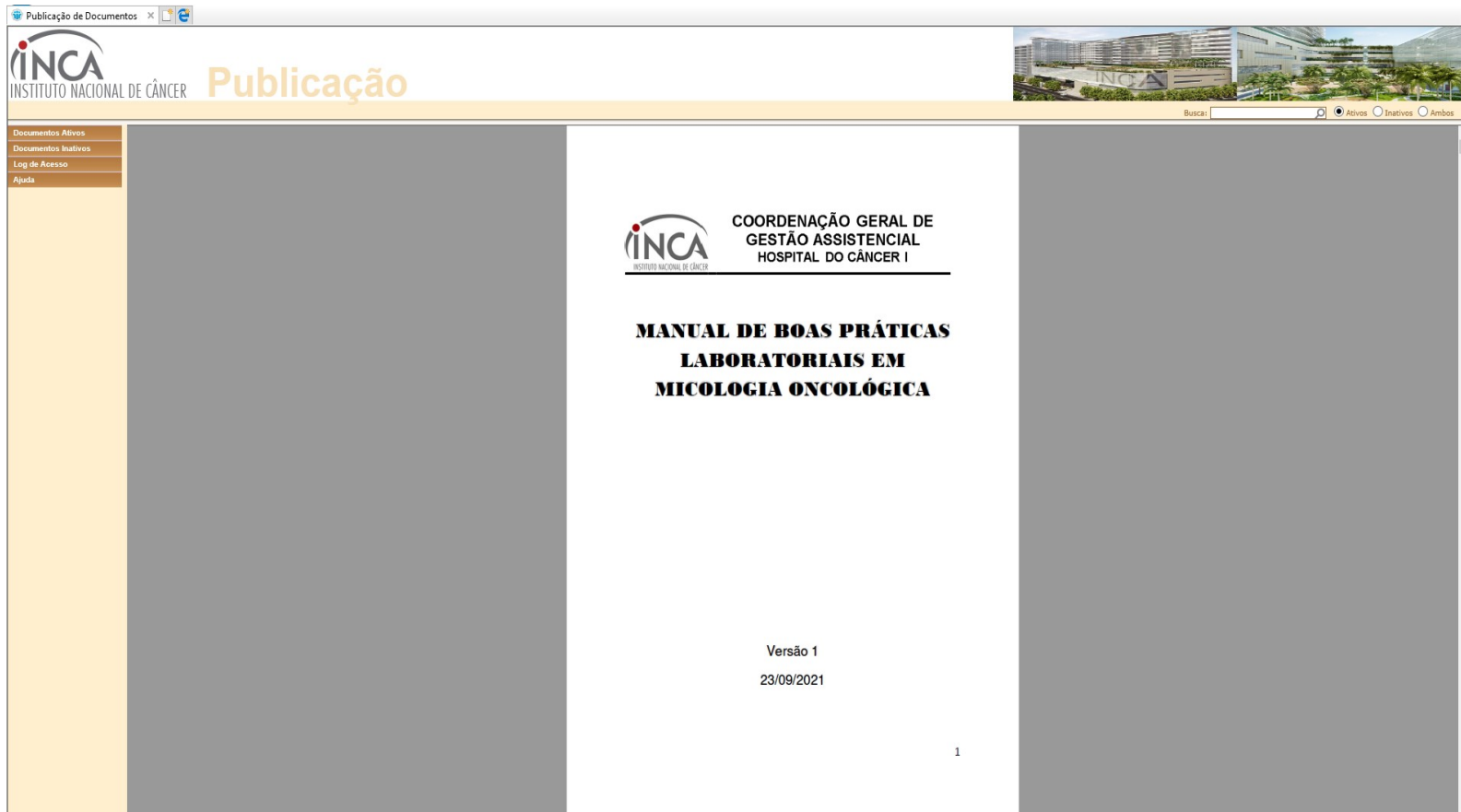
Nº Documento: 301.7460.003	Nº Versão: 01
Data da 1ª Versão: 23/09/2021	Data da Publicação: 28/09/2021 13:15:50
Tipo do Documento: Manual	
Nova versão de documento já cadastrado? Não	
Título: Manual de Boas Práticas em Micologia Oncológica	
Revisor: Eliane Fontes Alcanthara	Data: 28/09/2021 10:34:51
Aprovador: Jorge Luiz de Abreu Dias	Data: 28/09/2021 13:00:03

Arquivos Existentes

[301.7460.003 Manual de Boas Práticas em Micologia Oncológica.pdf](#)

Fechar

ANEXO C- Publicação do Manual de boas práticas em micologia oncológica no Portal do INCA (Intranet) – (Conclusão)



ANEXO D - Ficha catalográfica do Manual de boas práticas em micologia oncológica
(livro eletrônico)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Alcanthara, Eliane Fontes

Manual de boas práticas em micologia oncológica
[livro eletrônico] / Eliane Fontes Alcanthara,
Paulo Murillo Neufeld. -- Rio de Janeiro :
Ed. das Autoras, 2021.

PDF

Bibliografia

ISBN 978-65-00-32222-4

1. Laboratórios - Técnicas e procedimentos
2. Micologia 3. Micologia - Manuais de laboratório
4. Micologia médica 5. Oncologia 6. Oncologia
médica - Métodos - Manuais I. Neufeld, Paulo Murillo.
II. Título.

21-84968

CDD-616.969

NLM-WC 450

Índices para catálogo sistemático:

1. Micologia médica 616.969

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964