ARTÍCULO ORIGINAL

SILVA, Ítalo Fernando Penha da ^[1], SERRUYA JÚNIOR, José Maria Henriques ^[2], GÓES, Tayonara Borges Gonçalves ^[3], NORONHA, Bruno Gomes de ^[4], DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos ^[5], DENDASCK, Carla Viana ^[6], OLIVEIRA, Euzébio de ^[7], FECURY, Amanda Alves ^[8]

SILVA, Ítalo Fernando Penha da. Et al. Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Año 06, Ed. 02, Vol. 04, págs. 81-102. Febrero de 2020. ISSN: 2448-0959, Enlace de acceso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/salud/sensibilidad-a-los-antimicrobianos>, DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/salud/sensibilidad-a-los-antimicrobianos

Contents

- RESUMEN
- INTRODUCCIÓN
- GOL
- METODOLOGÍA
- RESULTADOS
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIONES
- REFERENCIAS

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan un problema de salud mundial. La resistencia a los microbianos, debido a la presión selectiva de antibióticos, tiene una influencia directa en la evolución y el impacto de estas infecciones. El objetivo de este trabajo fue identificar el perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos aislados en muestras de urocultura de un laboratorio privado en la ciudad de Macapá/AP. Se trata de un estudio cuantitativo, retrospectivo y transversal, utilizando una base de datos de laboratorio. Los datos se recopilaron de los resultados de las uroculturas con antibiograma

analizados de enero a diciembre de 2019. El presente estudio evaluó 3.510 uroculturas, llevadas a cabo durante el período de estudio, de las cuales 1.269 tuvieron crecimiento bacteriano, equivalente al 36,15%. Entre los resultados positivos, encontramos la bacteria *Escherichia coli* (66,59%), *Staphylococcus aureus* (32,62%), colonias mixtas de *E. coli* y *S. aureus* (0,47%), *Staphylococcus saprophyticus* (0,24%) y *Serratia marcescens* (0,08%). El género masculino fue responsable del 16,35% (n.o 574) de las uroculturas analizadas, mientras que la población femenina fue del 83,65% (n a 2936). Al analizar la distribución de bacterias aisladas por género, los machos fueron considerados un factor protector con un 42% menos de posibilidades de presentar bacterias en la orina. La bacteria *E. coli* fue el patógeno predominante en estas infecciones tanto en sexos como en todos los grupos de edad.

Palabras clave: Urocultura, Sensibilidad, Resistencia, Antimicrobianos, Antibióticos, Amazonas.

INTRODUCCIÓN

Infección del tracto urinario (ITU) significa la respuesta inflamatoria en el tracto urinario (uretra, vejiga, riñón o próstata), determinada por un agente microbiano (bacterias y/o virus y/o hongos y/o parásitos) con manifestaciones clínicas que van desde la bacteriuria asintomática hasta la shock séptico. El tipo de ITU se puede clasificar a través de su ubicación anatómica: alta o baja, sintomática o asintomática, complicada o sin complicaciones, recurrente o esporádica (JÚNOR et al; 2010).

En los Estados Unidos, representaron aproximadamente el 2 por ciento de las consultas con los servicios de emergencia en 2014, con un total de 2,3 millones de personas (WIJTING, 2019). En Brasil, las TU se consideran las más comunes de las infecciones bacterianas, responsables de 80 de cada 1.000 consultas clínicas, y pueden tener particularidades entre los sexos (OLIVEIRA; SANTOS, 2018). Se estima que casi la mitad de las mujeres experimentarán al menos un episodio de cistitis durante su vida y un tercio de ellas antes de los 24 años (EAU, 2018).

El agente etiológico más común es la bacteria Gram-negativa, siendo *Escherichia coli* la más

frecuente. Otras bacterias involucradas son *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococo* del grupo B y *Staphylococcus saprophyticus* (CUNHA *et al*, 2016).

El diagnóstico de las ITUs se realiza en función de los signos y síntomas clínicos presentados por el paciente y del análisis de la muestra de orina, confirmando la presencia de leucocitos y bacterias significativas (MARTINS *et al*, 2016). La alta incidencia de estas infecciones y la necesidad de iniciar el tratamiento antes de que los resultados de los hallazgos microbiológicos estén disponibles a menudo conducen a la adopción de la terapia empírica (CUNHA *et al*, 2016).

Aunque los beneficios del uso de antibióticos son claros, su uso indebido o uso excesivo han contribuido al creciente problema de resistencia entre las bacterias uropatógenas, que es una grave amenaza para la salud pública. En los servicios de emergencia, el 20-50% de los antibióticos prescritos resultaron innecesarios o inapropiados (EAU, 2018). A diferencia de otros medicamentos, el uso no administrado de antimicrobianos tiene un impacto negativo no sólo en el paciente que los recibe, sino también en el ecosistema, al seleccionar patógenos multirresistentes (BRASIL, 2019).

El Informe de Monitoreo Mundial sobre la Resistencia a los Antibióticos publicado por la Organización Mundial de la Salud mostró que el aumento de la resistencia de las principales bacterias a las cefalosporinas y fluoroquinolonas es un grave problema de salud en todo el mundo (KANG *et al*, 2018).

Toda esta exposición aumenta el riesgo de eventos adversos, interacciones farmacológicas no deseadas, adquisición de infecciones concomitantes por otros patógenos multirresistentes, hongos y *Clostridium difficile*, además del aumento significativo de los costos de atención (directos e indirectos) (BRASIL, 2019).

Estudios nacionales e internacionales han demostrado una mayor resistencia a los antimicrobianos de uso común. Además, el conocimiento del patrón de resistencia de los uropatógenos es importante para guiar la elección antimicrobiana ideal en el enfoque inicial del paciente, ya que pueden producirse variaciones en el espectro microbiano y los patrones de susceptibilidad en diferentes regiones, y el uso previo de antimicrobianos es un

importante predictor de resistencia (CUNHA *et al*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Sin embargo, los estudios nacionales e internacionales han demostrado una creciente resistencia a los antimicrobianos de uso común, como resultado de un cambio en el perfil bacteriano, reflexionando directamente sobre la calidad de la atención prestada. Esto dio lugar a iniciativas mundiales para la prevención y el control de la resistencia microbiana en los servicios de salud con el fin de dirigir estrategias y acciones para detectar, prevenir y controlar la propagación de microorganismos resistentes (BRASIL, 2019).

Entre estas medidas, la identificación de los patógenos más comunes en la comunidad, así como su perfil de sensibilidad al uso de antimicrobianos, tiene como objetivo garantizar el máximo efecto farmacoterapéutico; reducir la aparición de acontecimientos adversos en pacientes; evitar la selección y propagación de microorganismos resistentes y reducir los costos de atención.

GOL

Identificar los uropatógenos más frecuentes en las uroculturas, así como su perfil de sensibilidad a antibióticos en pacientes ambulatorios en Macapá, Amapá, Brasil, con el objetivo de mejorar la eficacia en el enfoque inicial del paciente.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio cuantitativo, retrospectivo y transversal. Los datos de pacientes que analizaron la urocultura de enero de 2019 a diciembre de 2019 se utilizaron en el Laboratorio Médico Dr. Paulo J. Albuquerque, ubicado en Avenida Leopoldo Machado, Centro, Macapá-AP, Brasil. Los datos se recopilaron y organizaron en febrero y marzo de 2020 y corresponden a la producción de pruebas con urocultura y antibiograma para el diagnóstico de la interfaz de usuario. La información se obtuvo mediante la consulta con la base de datos de registros de pruebas del laboratorio, utilizando los resultados de las uroculturas de la clínica ambulatoria, barrio o comunidad. Inicialmente, la información se organizó mediante Microsoft Excel 2010 y fue analizada y procesada por la herramienta BIOESTAT 5.0. Los datos de pacientes de ambos sexos y de todos los grupos de edad que realizaron uroculturas en este laboratorio

desde enero de 2019 hasta diciembre de 2019 se incluyeron en el estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEP/UNIFAP) bajo el registro No 4.203.509 y los datos recogidos se utilizarán únicamente para los fines de este estudio, preservando el anonimato de la población de la muestra.

RESULTADOS

El presente estudio evaluó 3.510 uroculturas, realizadas entre enero y diciembre de 2019 en un laboratorio de análisis clínicos en la ciudad de Macapá, Amapá, Brasil, de las cuales 1.269 tuvieron crecimiento bacteriano, equivalente al 36,15% (Figura 1).

Figura 1 Resultados de uroculturas de un laboratorio de análisis clínicos en la ciudad de Macapá/AP, de enero a diciembre de 2019.

Entre los resultados positivos, encontramos la bacteria *Escherichia coli* (66,59%), *Staphylococcus aureus* (32,62%), colonias mixtas de *E. coli* y *S. aureus* (0,47%), *Staphylococcus saprophyticus* (0,24%) y *Serratia marcescens* (0,08%) representado en el Cuadro 1.

Tabla 1. Bacterias aisladas en uroculturas de un laboratorio de análisis clínicos en la ciudad de Macapá/AP de enero a diciembre de 2019

Fuente: Datos de

Bactéria isolada	N	%
<i>E. coli</i>	845	66,59
<i>S. aureus</i>	414	32,62
Colônia mista (<i>E. coli</i> / <i>S. aureus</i>)	6	0,47
<i>S. saprophyticus</i>	3	0,24
<i>S.marcescens</i>	1	0,08
Total	1269	100,00

Fuente: Datos delos autores

El género masculino fue responsable del 16,35% (n = 574) de las uroculturas analizadas, mientras que la población femenina fue del 83,65% (n = 2936). Al analizar la distribución de bacterias aisladas por género, los machos fueron considerados un factor protector con un 42% menos de posibilidades de presentar bacterias en la orina (Odds Ratio = 0,58 [IC 0,480-0,716] $p < 0,05$) y las hembras demostraron ser un factor de riesgo con 1,7 veces más posibilidades de tener resultados positivos ($p < 0,05$). Sin embargo, no hubo asociación al comparar el riesgo de infección específicamente por *E. coli* o *S. aureus* en cada género (OR = 0,765 [IC: 0,537-1,090] $p = 0,137$). Las bacterias *S. saprophyticus*, *S. marcescens* y colonias mixtas fueron excluidas de estos cálculos, ya que no representaban una muestra significativa.

La edad de los pacientes varió entre 1 y 106 años, la edad media en la muestra estudiada fue de 41 y la mediana fue de 39 años. Además, la población con resultados positivos tuvo una mediana de edad media y media superior a la población con resultado negativo, de 42 y 38 años, respectivamente. La distribución por grupo de edad de la población estudiada se describió en la Tabla 2.

Cuadro 2. Distribución por edades de la población estudiada de un laboratorio de análisis en la ciudad de Macapá/AP, de enero a diciembre de 2019.

Idade	Positivos n (%)	Negativos n (%)
1 a 14	117 (3,33)	289 (8,23)
15 a 24	101 (2,88)	187 (5,33)
25 a 64	784 (22,34)	1502 (42,79)
≥ 65	266 (7,58)	263 (7,49)
Total	1269 (36,15)	2241 (63,85)

Fuente: Datos de los autores

Como se muestra en la tabla 3, el grupo de edad entre 25 y 64 años concentró la mayoría de los casos positivos con 61,47% (n = 784) en la población general.

Cuadro 3. Distribución de la edad en pacientes según bacterias aisladas individualmente de un laboratorio de análisis en la ciudad de Macapá/AP, de enero a diciembre de 2019.

Idade	E. coli	S. aureus	Outros
1 a 14	87	29	1
15 a 24	61	41	-
25 a 64	502	278	4
> 64	195	66	5
Total	845	414	10

Fuente: Datos de los autores

Observando cada género de forma aislada, las mujeres se vieron más afectadas entre 25 y 64 años (*E. coli* 62,7%; *S. aureus* 72,0%) mientras que en los varones, los pacientes de edad avanzada (> 64 años) tuvieron un mayor número de casos (*E. coli* 46,7%; *S. aureus* 42,1%). Estos resultados tuvieron significancia estadística ($p < 0.05$) y están representados en las figuras 2 y 3.

Figura 2. Distribución de muestras positivas para *E. coli* por género y grupo de edad.

Figura 3. Distribución de muestras positivas para *S. aureus* por género y grupo de edad.

Perfil de sensibilidade a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña

Entre los resultados positivos para *E. coli*, 20 antibióticos prevalentes en la práctica clínica fueron probados, estos se enumeran en la Tabla 4.

Cuadro 4. Sensibilidad antimicrobiana y perfil de resistencia de las bacterias *E. coli* (n.o 845) en antibiogramas de un laboratorio de análisis clínicos de la ciudad de Macapá/AP

Perfil de sensibilidade a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña

Antibiótico	Sens.	Resist	Testado	N/A (n)	Sens. (%)	Resist (%)
Amoxi/clav	142	0	142	703	100	0
Amp/Sulb	282	29	311	534	90,7	9,3
Ampicilina	99	200	299	546	33,1	66,9
Azitromicina	17	26	43	802	39,5	60,5
Cefalexina	153	8	161	684	95,0	5,0
Cefepime	298	42	340	505	87,6	12,4
Ceftriaxone	74	13	87	758	85,1	14,9
Ciprofloxacino	142	32	174	671	81,6	18,4
Claritromicina	88	205	293	552	30,0	70,0
Fosfomicina	174	69	243	602	71,6	28,4
Gentamicina	349	221	570	275	61,2	38,8
Imipenem	438	26	464	381	94,4	5,6
Levofloxacino	274	93	367	478	74,7	25,3
Linezolid	7	26	33	812	21,2	78,8
Meropenem	404	38	442	403	91,4	8,6
Moxifloxacina	11	3	14	831	78,6	21,4
Nitrofurantoína	332	94	426	419	77,9	22,1
Oxacilina	12	205	217	628	5,5	94,5
Trimetoprima	111	88	199	646	55,8	44,2
Vancomicina	13	12	25	820	52,0	48,0

Fuente: Datos de los autores

Antibióticos con la mayor tasa de sensibilidad frente a *E. coli*. fueron: Amoxicilina con clavulanato (100,0%), Cefalexina (95,0%), Imipenem (94,4%), Meropenem (91,4%), Ampicilina con Sulbactam (90,5%) y Cefepime (87,5%). La distribución en orden decreciente de sensibilidad se representó en la Figura 4.

Figura 4. Muestra el perfil de sensibilidad de *E. coli* a diferentes antibióticos en el laboratorio.

Perfil de sensibilidade a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña

Entre los resultados positivos de *S. aureus*, se probaron 20 antibióticos prevalentes en la práctica clínica, que se enumeran en la Tabla 5.

Cuadro 5. Perfil de resistencia y sensibilidad antimicrobiana de *s. aureus* (n.o 414) en antibiogramas de un laboratorio de análisis clínicos en la ciudad de Macapá/AP

Perfil de sensibilidade a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña

Antibiótico	Sens.	Resist	Testado	N/A (n)	Sens. (%)	Resist (%)
Amoxi/clav	93	11	104	310	89,4	10,6
Amp/Sulb	32	22	54	360	59,3	40,7
Ampicilina	4	4	8	406	50,0	50,0
Azitromicina	117	188	305	109	38,4	61,6
Cefalexina	177	106	283	131	62,5	37,5
Cefepime	50	1	51	363	98,0	2,0
Ceftriaxone	77	23	100	314	77,0	23,0
Ciprofloxacino	178	74	252	162	70,6	29,4
Claritromicina	44	126	170	244	25,9	74,1
Fosfomicina	144	51	195	219	73,8	26,2
Gentamicina	102	122	224	190	45,5	54,5
Imipenem	5	0	5	409	100,0	0,0
Levofloxacino	163	18	181	233	90,1	9,9
Linezolid	80	2	82	332	97,6	2,4
Meropenem	20	4	24	390	83,3	16,7
Moxifloxacina	194	31	225	189	86,2	13,8
Nitrofurantoína	45	27	72	342	62,5	37,5
Oxacilina	86	46	132	282	65,2	34,8
Trimetoprima	35	1	36	378	97,2	2,8
Vancomicina	71	53	124	290	57,3	42,7

Fuente: Datos de los autores

Los antibióticos con mayor índice de sensibilidad fueron: Imipenem (100,0%), Cefepime (98,0%), Linezolid (97,6%), Trimethoprima (97,2%), Amoxicilina con clavulanato (89,4%) y Levofloxacino (90,1%) La distribución en orden decreciente de sensibilidad se representó en la Figura 5.

Figura 5 Muestra el perfil de sensibilidad de E. coli a diferentes antibióticos en el laboratorio.

Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos de uropatógenos en un laboratorio en Macapá, Amapá, Amazonia brasileña

DISCUSIÓN

La etiología y el perfil de resistencia bacteriana en las uroculturas de pacientes tratados en una comunidad según la edad y el sexo son importantes en la decisión de la terapia antimicrobiana empírica. Los resultados positivos del 36,15% obtenidos en la investigación tienen informes similares en varios autores.

Santos y colaboradores (2017) encontró 25.7% resultados positivos de la prueba de cultivo con antibiograma en un laboratorio privado en Sao Paulo. En 2019, en el Laboratorio Central de Salud Pública de Macapá (LACEN), los investigadores analizaron 2.078 pruebas y encontraron uroculturas 13,9% positivas (SANTOS; PORCY; MENEZES, 2019). Del mismo modo, en un laboratorio de Santa Catarina, se analizaron 3.232 pruebas, donde el 16% de los pacientes obtuvieron resultados positivos para la infección urinaria (MACHADO et al, 2019). En Ceará, en un laboratorio que atendió a la población hospitalaria y comunitaria, se observaron un total de 835 muestras con el 26,52% de los análisis positivos (FIGUEREDO;

CRUZ; PITA, 2020).

Investigadores de un hospital pediátrico de Pará analizaron 2.222 uroculturas en niños menores de 10 años con un 9% de positivo (B-GIDO, 2020). Resultado divergente de lo encontrado por Marks *et al.* (2020) en un hospital pediátrico de Santa Catarina, que obtuvo el 46,2% de las uroculturas positivas. Se encontraron valores más altos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Municipal de Santarém/PA, con tasas positivas de urocultura del 63,4%. En general, se espera que las unidades hospitalarias registren una mayor prevalencia de uroculturas positivas en comparación con los laboratorios donde los usuarios provienen de la comunidad (TIAGO *et al.*, 2020).

Sobre su población, el presente estudio observó una mayor participación en las mujeres (88% de los resultados positivos), y el grupo de edad entre 15 y 64 años se vio más afectado. Un resultado similar a los encontrados en los estudios de Machado *et al.* (2019), Brambilla *et al.* (2019), Santos *et al.* (2017), Cunha *et al.* (2016) y Araújo e Queiroz (2012) que reportaron 88,2%, 89,7%, 84%, 79%, 78% de la participación entre las mujeres, respectivamente. Sin embargo, se observó una proporción menor en las obras de Santos, Porcy y Menezes (2019) y Bail *et al.* (2017) con 55% y 56% cada una. Según Nóbrega (2015), la interfaz de usuario es la enfermedad urológica más frecuente entre las mujeres y puede manifestarse en cualquier grupo de edad.

Los factores conductuales predominan en el menacme, como el número de parejas, la frecuencia de las relaciones sexuales, el uso de diafragma y los espermicidas. La genética y la anatomía pélvica también juegan un papel importante desde la historia materna de la ITU recurrente, caso anterior de ITU antes de los 15 años de edad y una distancia más corta entre la uretra y el ano se notifican como factores de riesgo. En la posmenopáusica, se destacan otras alteraciones, como la deficiencia de estrógeno, disminución de lactobacilos vaginales, cistocele, cirugía urogenital, volumen residual elevado después de la anulación y ITU anterior (HADDAD; FERNANDES, 2018).

Según Marks *et al.* (2020), la mayor prevalencia femenina en ITU se produce desde el primer año de vida, porque antes de eso y especialmente en los primeros tres meses, es más común en los hombres. Se cree que se debe a la mucosa del prepucio que favorece la adhesión bacteriana y el reflujo vesico ureteral que puede estar presente a esta edad en los niños. Sin

embargo, en el caso de infección en el entorno hospitalario, hombres y mujeres se ven afectados de forma variable dependiendo de los factores de riesgo asociados y también del estado inmunosupresor de cada paciente (JORGE; VIDAL, 2014).

En este estudio, los machos representaron el 12% de las muestras positivas, siendo el grupo de edad mayor de 64 años el más afectado. Según Fernandes (2020), la mayor prevalencia en la población de edad avanzada se justifica por el aumento del volumen de próstata que resulta en la incapacidad de vaciar completamente la vejiga. Otros cambios estructurales como la estenosis de la uretra, los tumores del tracto urinario y la hiperplasia prostática benigna, así como la presencia de sondas uretales, eliminan los mecanismos de defensa inherentes del individuo, como la micción y el vaciado adecuado de la vejiga, facilitando la entrada de microorganismos intraluminales en este sistema cerrado.

En el presente estudio, *E. coli* fue el patógeno más frecuente (66,59%) seguido de *S. aureus* (32,62%). Mientras tanto, la colonización mixta, *S. saprophyticus* y *S. marcescens* representaron < 1,0% cada uno. Este resultado es similar a un estudio realizado en el mismo laboratorio en Macapá en el período de 2017 que reportó la presencia de *E. coli* (65,4%), *S. aureus*, (31,5%) y *Staphylococcus sp*, (3,1%) en sus muestras. En relación con la bacteria predominante, ambos estudios tienen valores similares a los que se encuentran en la literatura nacional e internacional (RODRIGUES et al., 2016; CASTILLO et al, 2019).

En Santa Catarina, Machado et al. (2019) observó *E. coli* (62,4%), seguido de *Proteus sp.* (17,3%), *Klebsiella sp.* (10,4%), *Estafilococos sp.* (8,9%) e *Pseudomonas sp.* (1%). En un laboratorio en Paraná, se encontró *E. coli* (60%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (12%), *Morganella morganii* (4%), *Enterococcus sp* (4%), *Aeromonas hydrophila* (4%) y *Citrobacter koseri* (4%) (BRAMBILLA, 2019). Un estudio, realizado en el Laboratorio Central de Rio Grande do Norte, encontró *E. coli* responsable del 60,4%, *Klebsiella spp.* (14.2%), *Staphylococcus spp.* (7.2%), e *Proteus spp.* (4.8%) (CUNHA et al., 2016).

En un entorno hospitalario, Bail et al. (2019) describió *E. coli* que representa el 56,7% de los casos, seguido de *Klebsiella spp.* con un 13,5%. Otras enterobacterias detectadas fueron *Proteus mirabilis* (4,8%), *Enterobacter spp* (2,9%), *Citrobacter spp* (2,9%), *Pantoea agglomerans* (1%) e *Serratia marcescens* (1%). Figueredo et al. (2020) observou, no âmbito hospitalar, *E. coli* (40,52%); *Klebsiella sp.* (15,26%); *Enterobacter sp.*

(14,73%); *Streptococcus agalactiae* (10%) e *Proteus sp.* (9,47%).

Tiago et al (2020), en una población pediátrica en Pará, observó *E. coli* con 53,8%, *Proteus mirabilis* con 13,5%, *Klebsiella pneumoniae* con 9,6%, *Pseudomonas aeruginosa* con 9,6% y *Staphylococcus epidermidis* con el 5,8% de los casos positivos.

Un estudio multicéntrico en el que participaron nueve países europeos y Brasil (Estudio ARESC) evaluó 3.018 casos de infección urinaria en mujeres; la prevalencia más alta fue *E. coli* (76,7%), seguido de *Enterococcus faecalis* (4%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,6%), *Klebsiella pneumoniae* (3,5%) y *Proteus mirabilis* (3,5%) (NABER, 2008).

En el Estudio de Resistencia a los Antibióticos de la Dimensión Septentrional (NoDARS), Finlandia, Alemania, Letonia, Polonia, Rusia y Suecia recogieron muestras de orina de mujeres ambulatorias con síntomas de infección urinaria sin complicaciones y encontraron *E. coli* en el 77,2% de los casos (NY et al, 2019).

En la literatura, la mayoría de los microorganismos aislados pertenecen a la familia de las Enterobacteriaceae, residentes en el intestino humano y considerados importantes causas de ITU, sangre, infecciones hospitalarias, neumonías y diversas infecciones intraabdominales. *E. coli* es el patógeno asociado con mayor frecuencia a las ITU en todos los síndromes y grupos de edad en los que su transmisión se realiza por contacto directo de persona a persona y por vía fecal-oral. Originario de la microbiota intestinal, se adhiere y se coloniza a través de fimbrias y adhesinas, dificultando su eliminación por el flujo urinario (BAIL et al 2019).

El segundo patógeno más frecuente en este estudio, *S. aureus* (32,62%), es una bacteria grampositiva y tiene una gran adaptación a las condiciones ambientales y puede sobrevivir a sitios ácidos, básicos y secos. Estos microorganismos son bacterias anaeróbicas facultativas y tienen un gran impacto en la salud pública, siendo una causa importante de infecciones en seres humanos y otros animales. A menudo se encuentra en las narinas humanas y la piel y su relación con ITU en general está relacionada con el cuidado de la salud (FRAN-A et al, 2020). La alta proporción encontrada en este estudio difiere de gran parte de la literatura y puede ser una consecuencia de la contaminación de las muestras durante el procedimiento de recolección realizado por método manual (CASTILLO et al, 2019).

Las infecciones del tracto urinario polimicrobiano son poco frecuentes. La presencia de dos o más bacterias en el cultivo plantea dudas sobre la fiabilidad de la prueba y genera la sospecha de una posible contaminación de la muestra. La confirmación del diagnóstico debe realizarse con la adquisición de muestras de orina en serie, observando la presencia de los mismos patógenos en muestras posteriores (FIGUEREDO; CRUZ; PITA, 2020).

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes del mundo. Este aumento, observado desde los últimos años del siglo, generó un movimiento global con el objetivo de limitar sus efectos potencialmente catastróficos. Las consecuencias de la resistencia a los antibióticos son difíciles de predecir, pero se estima que para 2050 será la causa de la muerte de unos diez millones de personas y asumirá un enorme costo económico (ALFAYATE, MIGUELEZ; GARCIA-MARCOS, 2020).

El presente estudio evaluó la susceptibilidad a varios antibióticos comunes en la práctica médica. La bacteria *E. coli* era sensible a los beta-lactam: amoxicilina con clavulanato (100,0%), cefalexina (95,0%), ampicilina y sulbactano (90,5%) – con baja sensibilidad a la ampicilina sola (33%) – y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación tenían 85% y 87%. Además, más del 90% de las culturas eran sensibles a los carbapenems. La sensibilidad a las fluoroquinolonas fue variada: Ciprofloxacino (81,4%), moxifloxacino (78%) y levofloxacino (74,7%). Los medicamentos de elección en la mayoría de las directrices, como la nitrofurantoína y la fosfomicina, mostraron una sensibilidad moderada con 77,9% y 71,6%, respectivamente. Se ha demostrado que los macrólidos son de baja eficacia (<40%), incluso incluidos en los antibiogramas, estos fármacos no tienen ningún papel en el tratamiento de las ITUs.

Aunque este estudio mostró un buen perfil de acción de beta-lactámicos, es importante destacar que estos fármacos están perdiendo su eficacia debido a las beta-lactamasas de espectro extendido (ESBL) produciendo cepas. Ny *et al* (2018), Kim *et al* (2015) y Zavala-Cerna *et al* (2020) encontraron una prevalencia de 8,7%, 25,6% y 24,6% en sus estudios. El mecanismo de resistencia se debe esencialmente a la transmisión mediada por plásmidos de genes que codifican estas enzimas.

Resistencia a la ampicilina ya se describe en varios estudios, sin embargo, a pesar de la alta tasa de resistencia, este medicamento se considera terapia de primera línea para bacterias

susceptibles en mujeres embarazadas debido a su perfil de seguridad (MACHADO, 2018; BAIL, 2019; BRÍGIDO, 2020). En este trabajo, se notó que la adición de inhibidores de la beta-lactamasa era suficiente para mejorar el perfil de acción de esta clase de medicamentos. La comprensión total de los tipos de beta-lactamasas producidas por las cepas y su perfil de acción sigue generando muchas dudas en la comunidad científica, ya que no se sabe cómo el perfil general de patógenos bacterianos responderá a la aplicación clínica de la nueva ola de inhibidores de la beta-lactamasa (TOOKE, 2019).

La *European Association of Urology* orienta que las aminopenicilinas sólo se utilicen en situaciones excepcionales, como en el tratamiento de las indicaciones de usuario complicadas, donde deben asociarse a otras clases de antibióticos; mientras que las cefalosporinas de 3a y 4a generación deben reservarse para casos de pielonefritis y urosepsa (EAU, 2018).

Las fluoroquinolonas se utilizan ampliamente en el tratamiento empírico de la ITU, incluidos los casos de infecciones altas del tracto urinario. En una importante revisión de la literatura, Lee et al (2016) señalaron que en Japón y Australia la susceptibilidad de *E. coli* a estos fármacos fue de aproximadamente 90%; en los EE.UU. entre 70-88% y en China 74-84%. Además, en los países del norte de Europa se encontró el 80%, mientras que otras regiones europeas y algunas regiones mediterráneas mostraron aproximadamente un 60% de susceptibilidad. Ny et al (2018), en Rusia y Europa del Este, mostraron una sensibilidad del 85%. En Brasil también encontramos resultados variados con respecto a la sensibilidad de *E. coli* a fluoroquinolonas: Marks et al (2020) 96%, Brígido et al (2020) 85%, Machado et al (2019) 83%; enquanto Cunha et al (2016) 75%, Figueredo et al (2020) 71%; Bail et al (2020) 61%; Tiago et al (2020) 54,6%.

Según Lee et al (2016), la susceptibilidad de bacterias gramnegativas a ciprofloxacino fue mucho mayor en pacientes menores de 20 años que en pacientes mayores. La razón de esta observación puede ser la menor exposición a fluoroquinolonas en individuos jóvenes, ya que estos medicamentos no tienen un buen perfil de seguridad en la población pediátrica.

Ninguna directriz nacional o internacional recomienda el uso de quinolonas como primera línea en pacientes con infección urinaria sin complicaciones. Además, se determina que hay un aumento significativo en la manifestación de efectos secundarios graves en los sistemas

musculoesqueléticos. En este sentido, el uso de estos fármacos está prohibido en condiciones tales como: manejo de infecciones autolimitantes, pacientes con antecedentes de efectos adversos, trasplantes de órganos sólidos o aquellos que hacen uso continuo de corticoesteroides porque en estos grupos se exagera el riesgo de tendinitis y ruptura del tendón (ANVISA, 2018). Un informe similar fue publicado por la *European Medicine Agency* que suspendió la publicidad, restringió el uso y sugirió una mayor vigilancia de los profesionales sanitarios en los efectos adversos de las quinonas (EMA, 2019)

Aunque los resultados de este estudio demostraron una sensibilidad moderada a la fosfomicina (71,6%) y nitrofurantoína (77,9%), durante más de una década han sido considerados antimicrobianos de elección para el tratamiento empírico de la cistitis aguda sin complicaciones (GUPTA *et al*, 2011). La fosfomicina inhibe la síntesis de peptidoglicano en una etapa anterior que los antibióticos beta-lactam o los glucopéptidos y tiene un amplio espectro de actividad, incluyendo *E. coli* productora de esbl. La nitrofurantoína, por otro lado, actúa dañando el ADN bacteriano en su forma reducida altamente activa. Naber *et al* (2008), en Brasil y Europa, encontraron sensibilidad del 87% y del 96,4% para la fosfomicina y la nitrofurantoína, respectivamente. Incluso hoy en día después de la popularización de su uso, la resistencia es baja 0-5% (LEE *et al*, 2016). En Rusia y Europa del Este, la sensibilidad a la nitrofurantoína y a la fosfomicina fue del 98,8% y del 98,7% (NY *et al*, 2018); en nuestro país, Machado *et al* (2018) identificaron que la sensibilidad era del 95,1% y del 97,5% y Que Cunha *et al* (2016) encontraron más del 92%.

El presente estudio observó sensibilidad a sulfamethoxazol-trimethoprim en sólo 55.8%. Este medicamento se ha utilizado durante más de 30 años como terapia de primera línea para la IU y profilaxis de la cistitis recurrente. Sin embargo, la resistencia a los antimicrobianos a este agente ha ido aumentando a lo largo de los años, acercándose al 18-22% en algunas zonas de los Estados Unidos y Europa. El estudio ARESC (NABER, 2008) ya observó altas tasas de resistencia de *E. coli* a sulfamethoxazol-trimethoprim (29%), confirmada por estudios recientes en Rusia y Corea del Sur (NY *et al*, 2018) y por Kim *et al* (2015) que reportaron resistencia entre 22-32,6% y 39,4%. En Brasil, Machado *et al* (2018), Bail *et al* (2019), Figueredo *et al* (2020) y Castillo *et al* (2019) encontraron 25%, 35.7%, 39.5% y 62% respectivamente haciendo cuestionable su uso empírico. Aún así, se informa que su perfil de sensibilidad ha ido aumentando en los últimos años debido a la reducción de su prescripción (KANG *et al*, 2018).

Varias iniciativas mundiales han advertido del uso racional de los antibióticos que sugieren la aplicación de programas de educación locales, el control en la prescripción y venta de antibióticos y el apoyo en la aplicación de directrices para el manejo de enfermedades infecciosas. Quien declaró que sólo se deben recetar antibióticos que contienen pruebas de sensibilidad antimicrobiana (TSA) superiores al 80%. Por lo tanto, cualquier medicamento con una tasa de resistencia superior o igual al 20% no debe administrarse empíricamente dada la ineficacia e inducción de la aparición de nuevas bacterias resistentes (FIGUEREDO; CRUZ; PITA, 2020; CUNHA, 2016; DORON & DAVIDSON, 2011; GUPTA *et al*, 2011).

La duración del tratamiento también se ha debatido en los últimos años, las directrices recientes recomiendan un tratamiento monodosis o regímenes más cortos, hasta 5 días. Una revisión sistemática mostró que no había diferencia en la mejora de los síntomas entre los regímenes de 3 días y de 5 a 10 días de uso de antibióticos en mujeres con cistitis sin complicaciones. Los tratamientos más largos están sujetos a más efectos secundarios y abandono por parte del usuario, sin embargo están relacionados con una menor recurrencia a corto plazo (MILO *et al*, 2005).

CONCLUSIONES

Las infecciones del tracto urinario siguen siendo un problema de salud pública dada su alta incidencia en la población. Las mujeres en edad reproductiva son las más afectadas debido a factores anatómicos y conductuales, pero la prevalencia aumenta en los hombres después de la 6a década de vida.

La bacteria *E. coli* fue el patógeno predominante en estas infecciones tanto en sexos como en todos los grupos de edad. El perfil de resistencia de esta bacteria tiene algunas particularidades a nivel local, como la buena sensibilidad a los beta-lactámicos y la sensibilidad moderada a la nitrofurantoína y la fosfomicina. Los resultados presentados muestran la necesidad de urocultura y ASS para que la terapia sea adecuada y eficaz, evitando la prescripción inadecuada de medicamentos, que además de no tratar la infección pueden inducir resistencia bacteriana.

Desarrollar investigaciones que exploren el perfil epidemiológico de la región es importante

porque proporciona un marco teórico para que la comunidad médica base sus decisiones terapéuticas teniendo en cuenta el patrón de resistencia local, lo que resulta en una mejor atención, reduciendo la morbilidad y la recurrencia de estas infecciones.

REFERENCIAS

ALFAYATE MIGUELEZ, Santiago; GARCIA-MARCOS, Luis. Rational use of antimicrobials in the treatment of upper airway infections. J. Pediatr. (Rio J.), Porto Alegre , v. 96, supl. 1, p. 111-119, Mar. 2020

ARAÚJO, K.L; QUEIROZ, A.C; Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitano-SP. J Health Sci Inst., v.30, n.1, p.7-12, 2012.

BAIL, Larissa *et al.* Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital brasileiro. Cadernos da Escola de Saúde, v. 17, n. 2, p. 52-60, 2017.

BRAMBILLA, Gabriela Gonçalves; DA SILVA ECKER, Alessandra Barrochelli. Incidência de microrganismos em infecções no trato urinário e sua relação com o antibiograma em um laboratório da região do noroeste do paraná. REVISTA UNINGÁ, v. 56, n. 4, p. 85-97, 2019.

BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PROJETO STEWARDSHIP BRASIL. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. Gerência de Vigilância e Monitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Brasília-DF, 2019.

BRASIL, ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Risco de efeitos colaterais graves incapacitantes e potencialmente irreversíveis e restrições no uso – quinolonas e fluoroquinolonas sistêmicas e inalatórias. 2018.

BRÍGIDO, Heliton Patrick Cordovil *et al.* Perfil de resistência de agentes de infecção urinária em crianças internadas em um hospital de pediatria em Belém do Pará. Brazilian Journal of

Health Review, v. 3, n. 4, p. 9808-9818, 2020.

CASTILLO, Naiara Campos Paixão de. *et al.* Resistência Bacteriana em Uroculturas de mulheres em Macapá: comparação dos resultados ambulatoriais e hospitalares. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 04, Ed. 10, Vol. 13, pp. 128-165. Outubro de 2019. ISSN: 2448-0959

CUNHA, M. A., ASSUNÇÃO, G. L., MEDEIROS, I. M., & FREITAS, M. R. (2016). ANTIBIOTIC RESISTANCE PATTERNS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN A NORTHEASTERN BRAZILIAN CAPITAL. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 58, 2. doi:10.1590/S1678-9946201658002

DORON, S., & DAVIDSON, L. E. (2011). Antimicrobial stewardship. Mayo Clinic proceedings, 86(11), 1113-1123. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0358>.

EAU GUIDELINES. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.

European Medicines Agency (EMA). Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. 11 March 2019 EMA/175398/2019. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf> Acesso em 12 out 2020.

FERNANDES, Thaís Siqueira. Infecção do trato urinário no idoso: revisão de literatura. Repositório de Trabalhos de Conclusão de Curso, 2020.

FIGUEREDO, Fernando Gomes; CRUZ, Ítalo Silva; PITA, Pablo. Avaliação do perfil de resistência bacteriana em uroculturas no cariri cearense-brasil. Avaliação do perfil de resistência bacteriana em uroculturas no cariri cearense-brasil, p. 1-388-416. Comunicação científica e técnica em medicina [recurso eletrônico] /Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020

FRANÇA, Fabrício Rota *et al.* Incidência de infecção relacionada à assistência à saúde na unidade de terapia intensiva de um hospital de médio porte. Revista funec científica-

multidisciplinar-ISSN 2318-5287, v. 9, n. 11, p. 1-12, 2020.

GOLDMAN, L., SCHAFER, A. I. Cecil: Medicina 24ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014

GUPTA, Kalpana *et al.* International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical infectious diseases*, v. 52, n. 5, p. e103-e120, 2011.

HADDAD JM, FERNANDES DA. Infecção do trato urinário. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo - Ginecologia, nº 63/Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

IRONMONGER D, EDEGHERE O, GOSSAIN S, HAWKEY PM. Use of antimicrobial resistance information and prescribing guidance for management of urinary tract infections: survey of general practitioners in the West Midlands. *BMC Infect Dis.* 2016 May 24;16:226. doi: 10.1186/s12879-016-1559-2. PMID: 27221321; PMCID: PMC4877747.

JORGE, H. M. S.; VIDAL, E. C. F. Infecção do trato urinário hospitalar e suas implicações para a gestão do cuidar: revisão integrativa. *Cadernos de Cultura e Ciência, Crato*, v. 13, n. 1, p.39-48, 2014.

JÚNIOR, A. N., FILHO, M. Z., REIS, R. B. Urologia Fundamental. Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) São Paulo: Planmark, 2010

KANG CI, KIM J, PARK DW, *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Antibiotic Treatment of Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Infect Chemother.* 2018;50(1):67-100. doi:10.3947/ic.2018.50.1.67

KIM, Woong Bin *et al.* Recent antimicrobial susceptibilities for uropathogenic *Escherichia coli* in patients with community acquired urinary tract infections: a multicenter study. *Urogenital Tract Infection*, v. 12, n. 1, p. 28-34, 2017.

LEE, Dong Sup *et al.* Role of age and sex in determining antibiotic resistance in febrile urinary tract infections, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 51, 2016, Pages 89-96,

ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.08.015>.

MACHADO, Ariane Dhoyce; NAUMANN, Daniele Cristina; FERRAZZA, Magda Helena Soratto Heitich; TENFEN Adrielli; GUEVOHLANIAN-SILVA, Bárbara Yasmin; WEBER, Karla. Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017. RBAC, v. 51, n. 3, p. 213-8, 2019.

MARKS, Fernanda Ossani *et al.* Infecção do trato urinário: etiologia, perfil de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos em hospital pediátrico. Research, Society and Development, v. 9, n. 8, 2020.

MARTINS, Milton de Arruda; CARRILHO, Flair José; ALVES, Venâncio Avancini Ferreira; CASTILHO, Euclides Ayres de; CERRI, Giovanni Guido. Clínica Médica: Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais. 2ª edição. Barueri-SP. Editora Manole [S.l: s.n.], 2016.

MILO G, KATCHMAN EA, PAUL M, CHRISTIAENS T, BAERHEIM A, LEIBOVICI L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004682. Published 2005 Apr 18.

NABER KG, SCHITO G, BOTTO H, PALOU J, MAZZEI T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008;54(5):1164-75

NÓBREGA, M M. Bacteriúria em mulheres após estudo urodinâmico: fatores de risco e análise microbiológica. São Paulo, 2015. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Pesquisa em Cirurgia.

NY, Sofia *et al.* Antimicrobial resistance of Escherichia coli isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. Journal of global antimicrobial resistance, v. 17, p. 25-34, 2019. ISSN 2213-7165.

OLIVEIRA, Sergio Marcelino; SANTOS, Ludimylla Lins Gondim. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais. Journal Health NPEPS. 2018; 3(1):198-210.

OLIVEIRA, M. K. R.; ALENCAR, S. S.; DIAS, C. A. G. M.; FECURY, A. A. Perfil epidemiológico da mortalidade dos setores intensivos de um hospital público de Macapá/AP. *Temas em Saúde*, v. 20, p. 163-177, 2020. <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/04/20209.pdf>

RESENDE, J. A. *et al.* Infecção do trato urinário de origem hospitalar e comunitária: revisão dos principais micro-organismos causadores e perfil de susceptibilidade. *Revista Científica Fagoc Saúde*. Vol 1. 2016. ISSN: 2448-282X

RODRIGUES, S. C. S.; FECURY, A. A.; DIAS, C. A. G. M.; OLIVEIRA, E. Occurrence of *Staphylococcus Aureus* in Hospitals: A literature review. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 02, p. 33-42, 2016. <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/health/staphylococcus-aureus>

SANTOS, Amanda Grossi *et al.* Prevalência de positividade bacteriana em exames de urina de um laboratório particular em itapevi. 2017. *Revista Saúde em Foco - Edição nº 9 - Ano: 2017*.

SANTOS, Maria José Amador dos; PORCY, Claude; DE OLIVEIRA MENEZES, Rubens Alex. Etiologia e perfil de resistência bacteriana em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital público de Macapá-Amapá, Brasil. Um estudo transversal. *REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO*• VOLUME 24• EDIÇÃO 4, p. 135, 2019

TIAGO, Keyla Pereira *et al.* Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA. *RBAC*, v. 52, n. 1, p. 64-70, 2020.

TOOKE, C. L., HINCHLIFFE, P., BRAGGINTON, E. *et al.* β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3472-3500. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.04.002>

WIJTING, I. E. A. *et al.* Urinary tract infections in a university hospital: pathogens and antibiotic susceptibility. *The Netherlands Journal of Medicine*, v. 77, n. 6, p. 210-219, 2019.

ZAVALA-CERNA, Maria G. *et al.* The Clinical Significance of High Antimicrobial Resistance in Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 2020, 2020.

- ^[1] Académico del 11o curso de medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP).
- ^[2] Académico del 11o curso de medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP).
- ^[3] Académico del 11o curso de medicina en la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP).
- ^[4] Máster Biólogo en Ciencias Forestales por la Universidad Federal de Rio Grande do Norte (UFRN). Estudiante de doctorado en la Universidad Federal de Viosa (UFV).
- ^[5] Biólogo, Doctor en Teoría e Investigación del Comportamiento, Profesor e investigador del Curso de Grado en Química del Instituto de Educación Básica, Técnica y Tecnológica de Amapá (IFAP) y del Programa de Posgrado en Educación Profesional y Tecnológica (PROFEPT IFAP).
- ^[6] Teólogo, Doctor en Psicoanálisis, investigador del Centro de Investigación y Estudios Avanzados – CEPA.
- ^[7] Biólogo, Doctor en Enfermedades tóxicas, Profesor e investigador del Curso de Educación Física de la Universidad Federal de Pará (UFPA).
- ^[8] Biomédica, Doctora en Enfermedades tóxicas, Profesora e investigadora del Curso Médico del Campus macapá de la Universidad Federal de Amapá (UNIFAP).

Publicado: Febrero 2021

Aprobado: Febrero 2021