

*O texto a seguir é uma publicação da revista bilíngue Uniso Ciência, da Universidade de Sorocaba, para fins de divulgação científica.*

*The following story is part of the bilingual magazine Science @ Uniso, published by the University of Sorocaba, for the purpose of scientific outreach.*

*Acesse aqui a edição completa/  
Follow the link to access  
the full magazine:*



## RESISTÊNCIA BACTERIANA:

*solução perpassa restrição de uso de antibióticos e educação*

## ANTIMICROBIAL RESISTANCE:

*solution implicates restriction on antibiotics, and education*

**Por/By: Guilherme Profeta**  
**Foto/Photo: Paulo Ribeiro**



*“O uso racional de antibióticos depende da conscientização de toda a população”, afirma o pesquisador*  
*“The rational use of antibiotics depends on the awareness of the entire population,” the researcher says*

**É** possível que já tenha acontecido com você: depois de se sentir mal por alguns dias, você vai ao médico e sai do consultório com uma receita de antibiótico. A suspeita é de uma infecção bacteriana. Você toma o medicamento regularmente, conforme as indicações e, mesmo assim, a infecção não cede, obrigando o médico a aumentar a dose ou prescrever outro antibiótico. Pode não parecer, mas essa situação configura um problema gravíssimo de saúde pública, não só no Brasil, mas em todo o mundo. Nos hospitais, em que os pacientes estão mais suscetíveis a infecções, a questão é ainda mais problemática.

“A resistência bacteriana aos antibióticos tem se tornado um desafio crescente, à medida que as opções terapêuticas para o tratamento de algumas infecções estão cada vez mais restritas. Em hospitais estadunidenses, por exemplo, a constatação de que cerca de 70% dos patógenos isolados são resistentes a pelo menos um antibiótico confirma a preocupação com esse panorama.” A afirmação é do professor Isaltino Pereira de Andrade Junior, do curso de graduação em Biomedicina da Universidade de Sorocaba (Uniso), que estudou o assunto durante sua pesquisa de Mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade.

O estudo foi conduzido num grande hospital público na cidade de Sorocaba, o CHS (Conjunto Hospitalar de Sorocaba), no qual Andrade Júnior vem atuando já há mais de 20 anos. Seu objetivo foi verificar, a partir de uma base de dados, como funciona na prática a prescrição de antibióticos controlados, um dos grandes fatores causadores do fenômeno ao qual se dá o nome de resistência bacteriana.

### **COMPREENDENDO A RESISTÊNCIA BACTERIANA**

Para entender o que existe por trás do fenômeno, é preciso considerar um processo que os cientistas chamam de seleção natural: comece imaginando uma bactéria, e agora imagine que essa bactéria se reproduziu, gerando uma descendente. Considere, também, que essa segunda geração nasceu com uma pequena alteração que a torna mais adaptada para viver num determinado ambiente. Essa é uma vantagem adaptativa, que dá à nova bactéria mais chances de sobreviver até a hora de se reproduzir,

**I**t may have happened to you before: after feeling sick for a few days, you go see a physician, and leave the office with an antibiotic prescription. The doctor suspects a bacterial infection. Even though you take the medicine regularly as prescribed, the infection does not go away, forcing the physician to increase the dose or to prescribe another antibiotic. It may not seem like it, but this situation is a very serious public health problem, not only in Brazil, but all over the world. In hospitals, where patients are more susceptible to infections, the issue is even more problematic.

“Bacterial resistance to antibiotics has become a growing challenge, as therapeutic options for the treatment of some infections are becoming more and more restricted. In hospitals in the United States, for example, the finding that around 70% of all isolated pathogens are resistant to at least one antibiotic confirms this concern.” The statement comes from Isaltino Pereira de Andrade Junior, professor of Uniso’s undergraduate program in Biomedicine, who studied this subject during his Master’s research at the university’s graduate program in Pharmaceutical Sciences.

The study was conducted in a large public hospital in the city of Sorocaba, called Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), where Andrade Júnior has been working for more than 20 years. His purpose was to verify, by accessing data on a database, how the prescription of controlled antibiotics works, given the fact that this is one of the great factors that cause the phenomenon of antimicrobial resistance.

### **UNDERSTANDING ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

In order to understand what lies behind this phenomenon, one must consider a process that scientists call natural selection: firstly, imagine a bacterium, and now imagine that this bacterium has reproduced, generating offspring. Consider also that this second generation was born with a small modification that makes it more adapted to life in a given environment. This is an adaptive advantage that provides the new bacteria with more chances of surviving until the time of reproducing, allowing them to pass on the genes responsible for the modification.



Uso excessivo de antibióticos seleciona bactérias super resistentes, diz o orientador da pesquisa, professor Fernando de Sá Del Fiol  
Immoderate use of antibiotics selects super-resistant bacteria, says the research advisor, professor Fernando de Sá Del Fiol

passando adiante os genes responsáveis pela alteração que ela sofreu.

Agora imagine a mesma situação, mas acrescentando os antibióticos na história: um determinado tipo de bactéria vive num ambiente em que há uma quantidade moderada de antibióticos, até que, de repente, a concentração de antibióticos aumenta. O ambiente mudou e muitas bactérias morrem por isso, mas então surge uma superbactéria, que é capaz de sobreviver à nova concentração de antibióticos. Rapidamente, conforme as menos adaptadas competem com

Now imagine the same situation, but adding antibiotics to the story: a certain type of bacteria lives in a given environment where there is a moderate amount of antibiotics, until the concentration of antibiotics increases in a sudden turn of events. The environment has changed, and many bacteria die, but then a super bacterium appears, one which is able to withstand the new concentration of antibiotics. Promptly, as the least adapted compete with the new generation, the whole population of bacteria is replaced by the strongest offspring, and then that moderate amount of antibiotics, which in

a nova geração, toda a população de bactérias é substituída pelas descendentes mais fortes e, então, aquela quantidade moderada de antibióticos, que no passado era capaz de controlar a população, já não dá mais conta. E isso está acontecendo o tempo todo, em todo o mundo. Como as bactérias têm um ciclo reprodutivo muito mais rápido do que outras criaturas, esse processo de mutações sucessivas pode até mesmo ser **OBSERVADO EM TEMPO REAL**.

O professor doutor Fernando de Sá Del Fiol, orientador da pesquisa, explica que aumentar a quantidade de antibióticos em uso pela população é o mesmo que criar um ambiente mais competitivo para as bactérias, o que força a seleção de superindivíduos mais resistentes. “Ainda que esse processo não possa ser chamado de seleção natural, já que não se trata de algo verdadeiramente ‘natural’, ele funciona exatamente da mesma forma: uma quantidade monstruosa de bactérias é exposta ao antibiótico e basta apenas uma que detenha algum mecanismo de defesa para que, em 20 minutos, ela se torne duas, e depois quatro, oito, dezesseis, crescendo em progressão geométrica, de forma que em algumas horas existe toda uma população com a mesma característica fenotípica da bactéria zero, ou seja, a resistência a um determinado antibiótico”, ele explica. A única forma de barrar essa situação é motivando a criação de um ambiente em que haja menos antibióticos circulando e sendo utilizados.

### RESULTADOS E RECOMENDAÇÕES

Em sua pesquisa, Andrade Júnior analisou dados referentes ao consumo de antibióticos no CHS durante os anos de 2013 a 2016, totalizando 45 meses. Nesse período, foram 26.612 requisições de 22 tipos diferentes de antibióticos de uso controlado. Todos os dados foram armazenados num sistema informatizado, também implementado pela Uniso, que registrou se os pedidos foram liberados, com ou sem restrições, ou se foram negados.

O pesquisador explica que, na grande maioria dos casos (95%) houve a liberação dos antibióticos sem qualquer tipo de restrição. “Apenas 0,52% dos pedidos foram negados completamente; os outros 4,48% equivalem a requisições aceitas com ajustes de dose”, ele detalha. “O número de solicitações

the past was able to control the population, is no longer enough. This is happening on a 24-7 basis, all over the world. And since bacteria have a much faster reproductive cycle in comparison to other creatures, this process of successive mutations can even be **OBSERVED IN REAL TIME**.

Professor Fernando de Sá Del Fiol, the research advisor, explains that increasing the amount of antibiotics in use by the population is the same as creating a more competitive environment for bacteria to thrive, which forces the selection of more resistant super individuals. “Although this process cannot be called natural selection, since it is not something truly ‘natural’, the way it works is the same: a monstrous amount of bacteria is exposed to the antibiotic, and all it takes is one individual with some mechanism of defense, so in 20 minutes it becomes two, then four, eight, sixteen, spreading in geometric progression, so that in a few hours there is a whole population with the same phenotypic characteristic of the first bacterium, that is, the resistance to a particular antibiotic,” he explains. The only way to stop this situation is creating an environment where fewer antibiotics are circulating and being used.

### RESULTS AND RECOMMENDATIONS

In his research, Andrade Júnior analyzed data referring to the consumption of antibiotics at CHS during the years of 2013—2016, totaling 45 months. During this period, there were 26,612 requisitions of 22 different types of controlled antibiotics. All data were stored in a computerized system, also implemented by Uniso, which recorded whether the requests were approved, with or without restrictions, or denied.

The researcher explains that in the vast majority of cases (95%) the prescription of antibiotics was approved without any type of restriction. “Only 0.52% of requests were denied completely; the other 4.48% were requests that were accepted with dose adjustments,” he says. “The amount of unauthorized requests is very small, which evidences that there were practically no restrictions. Therefore, this model proves to be insufficient to control the use of antibiotics and combat antimicrobial resistance.”

## PARA SABER MAIS: OBSERVANDO A EVOLUÇÃO DAS BACTÉRIAS EM TEMPO REAL

Foi isso que fez um grupo de pesquisadores da Harvard Medical School, a faculdade de Medicina de Harvard, num experimento bastante ilustrativo que está disponível no canal da instituição no YouTube (use o QR code abaixo para acessar). Os pesquisadores posicionaram uma cultura inicial de *Escherichia coli* — uma bactéria bastante comum e grande causadora de infecções urinárias em humanos — numa grande plataforma coberta de ágar e, depois, cobriram os segmentos seguintes dessa plataforma com quantidades crescentes de antibióticos: primeiramente uma quantidade moderada, depois dez vezes essa quantidade, depois cem e, finalmente, mil vezes a quantidade inicial. Então, o que eles fizeram foi contar quanto tempo levou para que surgissem mutações suficientes da *E. coli*, de modo a possibilitar que as bactérias avançassem por todos os segmentos, da área livre de antibióticos até o lado em que a concentração era muito maior. O resultado? Apenas onze dias.

## TO KNOW BETTER: OBSERVING THE EVOLUTION OF BACTERIA IN REAL TIME

This is what a group of researchers from Harvard Medical School has done, in a very illustrative experiment that is available on the institution’s YouTube channel (follow the QR code to access the link). The researchers positioned a culture of *Escherichia coli*—which is a fairly common bacteria, and a major cause of human urinary infections—on a large platform covered with agar, and then covered different bands of this platform with increasing amounts of antibiotics: primarily a moderate amount, then ten times that amount, then a hundred times, and finally a thousand times the initial amount. So, they recorded how long it took for enough *E. coli* mutations to emerge, in order to allow the bacteria to spread through every band, from the antibiotic-free segment to the other side, where the concentration was much higher. The result? Only 11 days.

Siga o link:  
Follow the link:



não autorizadas é muito pequeno, evidenciando que praticamente não houve restrições. Esse é, portanto, um modelo que se mostra insuficiente para controlar o uso de antibióticos e combater a resistência bacteriana.”

Como, então, mudar esse cenário — que está longe de ser um caso isolado, já que dados da OMS (Organização Mundial da Saúde) mostram que mais de 50% de todos os medicamentos são

So, how can one change this scenario—which is far from being an isolated case, since data from the World Health Organization (WHO) show that over 50% of all medicines are prescribed, dispensed, and sold improperly? According to the researcher, there are two ways: restriction, and education.

“When there is the need for treatment with antibiotics, it is recommended that broad-spectrum

receitados, dispensados e vendidos de forma inadequada? Para o pesquisador, há dois caminhos: a restrição e a educação.

“Quando existe a necessidade de intervenção com antimicrobianos, recomenda-se que seja evitado, nos casos mais leves, o uso de antibióticos de amplo espectro, para que seja minimizada a possibilidade de indução da resistência bacteriana”, ele diz. Essa é uma decisão que cabe ao médico responsável e, no Brasil, é amparada por uma resolução do Ministério da Saúde (RDC Nº 44, de 26 de outubro de 2010), que proíbe a venda de antibióticos sem prescrição médica. Aos médicos cabe distinguir os casos que devem ser tratados com antibióticos ou de outras formas — o que nem sempre funciona na prática.

“Esse é um método restritivo, mas existem também os educacionais, que, de modo geral, tendem a gerar menos conflitos e são utilizados em programas de racionalização da terapia com antibióticos”, continua o pesquisador. Esses dependem da conscientização de toda a população, por um uso mais consciente dessa classe de medicamentos.

“É preciso lembrar”, conclui Del Fiol, “que nós estamos seguindo por uma estrada que tem um fim. Quanto mais antibióticos nós usamos, mais rápido dirigimos por essa estrada. O uso racional de antibióticos objetiva usar o arsenal que temos à disposição da melhor maneira possível, porque um dia ele certamente vai se esgotar e então não teremos alternativas para combater alguns microrganismos.”

antibiotics should be avoided when it comes to milder cases, so the possibility of inducing bacterial resistance is minimized,” he says. This decision is up to the doctor in charge, which, in Brazil, finds support in a resolution by the Ministry of Health (RDC No. 44, from October 26, 2010), which prohibits the sale of antibiotics without a medical prescription. Physicians are the ones who should distinguish between cases that must be treated with antibiotics or any alternatives—which does not always work in real life.

“This is a restrictive method, but there are also the educational ones, which, in general, tend to create less conflict, and are used in programs that promote a more rational antibiotic-based therapy,” the researcher says. For a more conscious use of this class of drugs, these methods depend on the entire population being aware.

“One should keep in mind,” Del Fiol concludes, “that we are coursing through a road that has an end. The more antibiotics we use, the faster we drive down this road. The rational use of antibiotics aims to use the arsenal we have at our disposal as properly as we can, because one day it will surely end, and then we will not have any alternative to fight some microorganisms.”

Com base na dissertação “Avaliação da utilização de antibióticos de uso restrito em um grande hospital público brasileiro”, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso), com orientação do professor doutor Fernando de Sá Del Fiol e aprovada em 26 de fevereiro de 2018.

**Acesse o texto completo da pesquisa em português:**

**Follow the link to access the full text of the original research (in Portuguese):**



Bloco B, visto a partir do estacionamento da Cidade Universitária  
The B Building, as seen from the parking lot