

ANA BEATRIZ DA SILVA RIBEIRO

**TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DA RODOCOCOSE EM
POTROS: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Titular Márcio Garcia Ribeiro

BOTUCATU
2024

ANA BEATRIZ DA SILVA RIBEIRO

**TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DA RODOCOCOSE EM
POTROS: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de concentração: Enfermidades infecciosas dos animais domésticos

Preceptor: Prof. Titular Márcio Garcia Ribeiro

Coordenador de Estágios: Prof. Associado Dr. Adriano Sakai Okamoto

BOTUCATU

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Ribeiro, Ana Beatriz da Silva.

Tratamento antimicrobiano da Rodococose em potros : uma
revisão / Ana Beatriz da Silva Ribeiro. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu

Orientador: Márcio Garcia Ribeiro

Capes: 50502034

1. Equinos - Doenças. 2. Bactérias. 3. Drogas - Resistência
em micro-organismos. 4. Biofilmes. 5. *Rhodococcus equi*.

Palavras-chave: Bactérias multirresistentes; Formação de
biofilme; Rodococose equina.

ANA BEATRIZ DA SILVA RIBEIRO

**TRATAMENTO ANTIMICROBIANO DA RODOCOCOSE EM
POTROS: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, para obtenção do título de Grau acadêmico Bacharel(a) em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Enfermidades infecciosas dos animais domésticos

Data da defesa: 13 de novembro de 2024

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Márcio Garcia Ribeiro
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

Prof. Dr. Wanderson Adriano Biscola Pereira
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

Prof. Dr. Adriano Sakai Okamoto
UNESP – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Campus de Botucatu

RIBEIRO, ANA BEATRIZ DA SILVA. *Tratamento antimicrobiano da rodococose em potros: uma revisão*. Botucatu, 2024. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Enfermidades infecciosas dos animais domésticos) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

Rhodococcus equi são bactérias oportunistas encontradas no solo e matéria orgânica de criatórios de animais de produção, e eliminadas pelas fezes de diferentes espécies de animais domésticos. Pneumonia piogranulomatosa (cavitária), linfadenite mesentérica, colite, artrite e abscessos em órgãos são os principais sinais clínicos observados na rodococose em potros. Em anos recentes, tem-se observado o aumento da resistência do patógeno aos principais antimicrobianos utilizados no tratamento da rodococose em potros. Posto que os humanos podem se infectar pelo contato com equinos e o ambiente das fazendas, tem-se postulado que o tratamento da doença em potros poderia aumentar a pressão seletiva para *R. equi* multirresistentes aos antimicrobianos, bem como possibilitar a infecção de humanos por isolados resistentes, dificultando, conseqüentemente, o tratamento dos pacientes humanos. Com efeito, faz-se importante a vigilância epidemiológica da multirresistência de *R. equi* isolados de equinos. O presente estudo revisou os principais aspectos da rodococose em potros, com ênfase ao tratamento.

Palavras chaves: Rodococose equina, bactérias multirresistentes, formação de biofilme, tratamento antimicrobiano.

RIBEIRO, ANA BEATRIZ DA SILVA. *Antimicrobial treatment of rhodococcosis in foals: a review*. Botucatu, 2024. 20p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de concentração: Enfermidades infecciosas dos animais domésticos) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

Rhodococcus equi is a well-known opportunistic bacteria found in soil and organic matter of livestock farms, and eliminated through the feces of multihost domestic animals. Pyogranulomatous pneumonia (cavitary), mesenteric lymphadenitis, colitis, arthritis, and organ abscesses have been seen as the main clinical signs of equine rhodococcosis. To date, an increase of multidrug-resistant *R. equi* isolates has been reported among drugs commonly used in therapy of rhodococcosis in foals. Due to relation between human infections and contact with horses and farm environment, has been hypothesized that the treatment of *R. equi* in foals could increase the selective pressure to multidrug-resistant isolates, as well as favor the human infections by resistant ones, impairing the therapy of human patients. Thus, is crucial the epidemiological vigilance of multidrug resistance of *R. equi* isolated from foals. The present study reviewed the main aspects of equine rhodococcosis, with a emphasis in therapy.

Key-words: Equine rhodococcosis, multidrug-resistant bacteria, antimicrobial therapy.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	8
2.1. PROPRIEDADES GERAIS DE <i>RHODOCOCCLUS</i>	8
2.3. EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.4. CLÍNICA.....	11
2.5. DIAGNÓSTICO.....	12
2.6. TRATAMENTO E MULTIRRESISTÊNCIA DE <i>R. EQUI</i> AOS ANTIMICROBIANOS.....	13
2.6.1. Biofilmes.....	15
2.7. SAÚDE ÚNICA.....	16
3. CONCLUSÃO.....	17
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Rhodococcus* inclui mais de 40 espécies de bactérias oportunistas, dos quais *R. equi* a mais comum, encontrada no solo e em matéria orgânica de criatórios de animais, e eliminada pelas fezes de diferentes espécies (MAJIDZADEH & FATAHI-BAFGHI, 2018; RIBEIRO, 2022). Esse patógeno é caracterizado por infecções intracelulares facultativas e o desenvolvimento de lesões piogranulomatosas, com plasmídios virulentos favorecendo a manutenção intracelular (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; RAKOWSKA, 2020).

Em potros, as infecções ocorrem principalmente pela inalação de aerossóis contaminados ou pela ingestão de água e alimentos contaminados (MEIJER & PRESCOTT, 2004; RIBEIRO, 2022). Os principais sinais clínicos incluem pneumonia piogranulomatosa, linfadenite mesentérica, colite, artrite e abscessos (CONSTABLE, 2016; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; MACARENA, 2023).

O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, isolamento e identificação do micro-organismo, além de exames por imagem e hematológicos (RIBEIRO, 2022; RAKOWSKA, 2020; MACARENA, 2023). Métodos moleculares são utilizados para confirmar espécies de *Rhodococcus* e diagnosticar plasmídios de virulência (RIBEIRO, 2005; OLIVO, 2016; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; MACARENA, 2023).

O tratamento da rodococose equina envolve o uso de antimicrobianos das classes das rifamicinas, macrolídeos, beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e sulfonamidas, frequentemente em combinação (RAKOWSKA, 2020; BORDIN, 2021; RIBEIRO, 2022). No entanto, há relatos a emergência de isolados multirresistentes de *R. equi* em vários países, fato que pode ser exacerbado pela formação de biofilmes (RAKOWSKA, 2020; BORDIN, 2021; MACARENA, 2023; HIGGINS, 2023; ASMA, 2022).

Em humanos, infecções por *Rhodococcus*, especialmente *R. equi*, são emergentes, possivelmente transmitidas pela ingestão de carne contaminada ou por contato com animais infectados, como equinos, reforçando a importância da vigilância da multirresistência aos antimicrobianos em isolados de *R. equi* (TAKAI, 2020; RIBEIRO, 2022; VAL-CALVO, 2022; HIGGINS, 2023).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. PROPRIEDADES GERAIS DE *RHODOCOCOCCUS*

Rhodococcus spp. pertencem à ordem *Actinomycetales*, reconhecida como bactérias intracelulares facultativas, oportunistas (MAJIDZADEH & FATAHI-BAFGHI, 2018). Do ponto de vista microbiológico, apresentam-se sob a forma de cocos ou pequenos bacilos (pleomórficos), com 1 a 5 µm, gram-positivos, catalase-positivos, oxidase-negativos, fracamente ácido-resistentes, isolados a partir de 48 a 72 horas, em condições de aerobiose, a 37°C, em meios convencionais como o ágar acrescido de sangue ovino ou bovino (5%) desfibrinado. Apresentam colônias tipicamente mucóides, não hemolíticas, inicialmente de cor branco-acinzentada que, após 48-72 horas de cultivo, coalescem e assumem tonalidade salmão (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; RIBEIRO, 2022).

Meios seletivos que contenham fármacos impeditores para outros micro-organismos (*i.e.*, NANAT, CAZ-NB, TCP e TVP) mantidos em condições de aerobiose, entre 30 e 37°C, por 72 a 120 horas, são recomendados para o isolamento seletivo da bactéria em material contaminado, como as fezes, solo e areia (RIBEIRO, 2022).

O *R. equi* possui vários fatores de virulência que lhe conferem mecanismos de evasão do sistema imunológico, possibilitando a

multiplicação do patógeno dentro dos fagócitos. Entre esses fatores, destacam-se a presença de cápsula polissacarídica e ácido micólico na parede bacteriana, que dificultam a fagocitose (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2013, 2019). Outro mecanismo relevante é o chamado "fator equi", determinado pelas exoenzimas colesterol oxidase e fosfolipase C, que destroem a parede das células intensamente infectadas, como observado no teste de CAMP. Neste teste, a semeadura de *R. equi* em ágar-sangue (5%), perpendicular à cepa padrão beta-hemolítica de *Staphylococcus aureus*, resulta em hemólise sinérgica na intersecção das semeaduras, formando uma figura com aspecto de "ponta de seta", utilizada para o diagnóstico fenotípico do patógeno (RIBEIRO, 2022; SILVA & SIL, 2023).

Nas últimas duas décadas, a patogenicidade dos isolados de *R. equi* em animais domésticos e humanos tem sido fortemente associada a proteínas associadas à virulência (VAPs), codificadas por grandes plasmídeos, que favorecem a persistência do patógeno no interior dos fagócitos (HAUBENTHAL *et al.*, 2023), resultando em infecções crônicas (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; SALAZAR-RODRIGUEZ *et al.*, 2021; MACARENA, 2023).

Atualmente, são conhecidos três tipos de plasmídeos de virulência, denominados pVAPA, pVAPB e pVAPN, identificados predominantemente em hospedeiros animais adaptados, como potros, suídeos e bovinos/caprinos, respectivamente (MACARTHUR *et al.*, 2019; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; RIBEIRO, 2022). Isolados pVAPA são principalmente encontrados em *R. equi* obtidos de potros (1-6 meses de idade) com pneumonia, linfadenite mesentérica e enterite (TAKAI, 1997). Isolados pVAPB são identificados em linfonodos de suídeos, com e sem linfadenite, particularmente em animais destinados ao abate (LARA *et al.*, 2015; TAKAI *et al.*, 2003). As linhagens pVAPN são encontradas em linfonodos de bovinos e caprinos, com e sem linfadenite (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; RIBEIRO, 2022). No entanto,

humanos podem se infectar pelos três tipos virulentos (BRYAN *et al.*, 2018; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; TAKAI *et al.*, 2020; SUZUKI *et al.*, 2021; SALAZAR-RODRIGUEZ *et al.*, 2021). Isolados que não possuem plasmídeos virulentos têm menor capacidade de persistir nos fagócitos e, conseqüentemente, menor capacidade de desenvolver doença clínica, embora existam relatos de rodococose em humanos por isolados desprovidos de pVAPs (RIBEIRO *et al.*, 2018; TAKAI *et al.*, 2020; SALAZAR-RODRIGUEZ *et al.*, 2021).

As infecções por *R. equi* induzem a formação de piogranulomas, que dificultam a resposta imunológica, a resolução tecidual e o tratamento com antimicrobianos convencionais (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; RIBEIRO, 2022).

2.3. EPIDEMIOLOGIA

R. equi possui distribuição global e é comumente encontrado no solo, nas fezes de potros e outros animais domésticos, assim como no ambiente de fazendas.(VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2013, 2019). O solo é considerado o principal reservatório do patógeno, que utiliza a matéria orgânica como substrato para sua multiplicação (TAKAI, 1997). Embora seja frequentemente isolado das fezes de potros, bovinos e suínos, o patógeno pode ser eliminado por uma ampla variedade de espécies (PRESCOTT, 1991; RIBEIRO, 2022).

Em potros, *R. equi* se multiplica no trato intestinal até cerca de três meses de idade, podendo ser isolado também em equinos adultos. O patógeno sobrevive no ambiente por longos períodos (até 12 meses) e pode se multiplicar em ampla faixa de temperatura (15-40°C) (RIBEIRO, 2022). As principais formas de transmissão para equinos incluem a inalação de aerossóis contaminados em períodos secos do ano, bem como a ingestão de água e alimentos contaminados com fezes e matéria orgânica (TAKAI, 1997; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2013, 2019).

Potros com pneumonia podem desenvolver colite ulcerativa e linfadenite mesentérica ao ingerir suas próprias secreções respiratórias, além de poderem desenvolver lesões cutâneas por inoculação com objetos contaminados (RIBEIRO, 2022).

A doença clínica em potros ocorre geralmente entre duas semanas e seis meses de idade, sendo mais frequente entre um e três meses (PRESCOTT, 1991; TAKAI, 1997; RIBEIRO, 2005). A alta prevalência da doença em criatórios equinos é influenciada por diferentes fatores de risco, como grande número de potros e éguas, movimentação elevada de animais, alta densidade populacional e ingestão inadequada de colostro pelos potros. Além disso, falhas no manejo, inadequações nas instalações e fatores sazonais, como oscilações de temperatura e condições do solo, também estão relacionadas à ocorrência da doença (PRESCOTT, 1991; TAKAI, 1997; MEIJER & PRESCOTT, 2004; RIBEIRO, 2022).

Estima-se que mais de 50% dos potros desenvolvam infecções subclínicas nas primeiras semanas de vida (BORDIN, 2021). A doença apresenta altas taxas de morbimortalidade, com letalidade variando entre 20 a 30% nos casos de pneumonia ou disseminação sistêmica do patógeno, resultando em abscessos em outros órgãos e sepse (PRESCOTT, 1991; TAKAI, 1997; MACARENA, 2023).

2.4. CLÍNICA

O desenvolvimento de pneumonia cavitária, supurativa (abscessos) e/ou derrame pleural é a manifestação clínica mais grave e frequente da rodococose em potros. No entanto, várias manifestações extrapulmonares também têm sido descritas nas infecções por *R. equi* em potros, e.g., colite (diarreia), emagrecimento progressivo, linfadenite, peritonite, sinais oculares (uveíte e hipópio), artrite (séptica e imunomediada) e osteomielite. Sinais clínicos em animais adultos são

raros e geralmente acometem animais debilitados ou coinfectados com doenças imunossupressoras, manifestando principalmente sinais respiratórios (PRESCOTT, 1991; TAKAI, 1997; RIBEIRO, 2022).

2.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de rotina da rodococose em potros tem sido baseado nos achados clínico-epidemiológicos, exames hematológicos, isolamento e identificação do micro-organismo com base em métodos fenotípicos. O isolamento do patógeno é realizado principalmente a partir de lavados traqueobrônquicos, conteúdo de abscessos, fezes, líquido sinovial, sangue e fragmentos de órgãos (RAKOWSKA *et al.*, 2020; RIBEIRO, 2022; MACARENA, 2023).

Exames clínicos periódicos com ênfase na auscultação pulmonar e aferição da temperatura retal são práticas recomendadas no manejo geral das fazendas. Contagens de leucócitos totais $>13,000$ células/ μL e fibrinogênio >400 mg/dL (RIBEIRO, 2022), além de exames de imagem (radiografia e ultrassonografia torácicas) podem ser preditivos no diagnóstico (RAKOWSKA *et al.*, 2020; MACARENA *et al.*, 2023). No entanto, exames sorológicos (imunodifusão) são limitados em distinguir animais subcl clinicamente infectados de animais doentes. Outras técnicas como citologia e histopatologia podem ser utilizadas no diagnóstico do patógeno (RIBEIRO, 2022).

Nas últimas décadas, os métodos moleculares têm sido utilizados no diagnóstico da doença em potros principalmente para a confirmação de espécie do patógeno e para a identificação dos plasmídeos associados a virulência (RIBEIRO *et al.*, 2005; OLIVO *et al.*, 2016; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019; MACARENA, 2023).

2.6. TRATAMENTO E MULTIRRESISTÊNCIA DE *R. EQUI* AOS ANTIMICROBIANOS

Diferentes antimicrobianos têm sido considerados no tratamento da rodococose equina, particularmente em associações, incluindo do grupo das rifamicinas (rifampicina), macrolídeos (eritromicina, claritromicina, azitromicina, tulatromicina, gamitromicina), derivados beta-lactâmicos (ceftiofur), fluoroquinolonas (ciprofloxacino), aminoglicosídeos (gentamicina, doxiciclina) e sulfonamidas (RAKOWSKA *et al.*, 2020; BORDIN *et al.*, 2021; MACARENA, 2023).

Desde a década de 1980, o tratamento padrão recomendado para a rodococose em potros é baseado na associação entre rifampicina (5mg/kg, VO, BID, ou 10mg/kg/dia) e eritromicina (25mg/kg, VO, TID, ou 37,5mg/kg, VO, BID), que apresentam efeito sinérgico (PRESCOTT, 1991; TAKAI, 1997). Nas últimas duas décadas, dois novos macrolídeos surgiram como alternativas no tratamento, a claritromicina (7,5mg/kg, VO, BID) e a azitromicina (10mg/kg/dia, VO, por 5-7 dias, e uma vez a cada 2 dias). Estes fármacos supracitados são indicados no tratamento em virtude da biodisponibilidade, estabilidade e alta concentração intracelular, incluindo no interior de células inflamatórias e pulmonares. Mais recentemente, a combinação entre rifampicina-claritromicina tem se mostrado mais eficaz que rifampicina-azitromicina e rifampicina-eritromicina. A azitromicina tem se mostrado como alternativa ao uso da eritromicina, em virtude de reações adversas ao uso prolongado da eritromicina, *i.e.*, diarreia (RIBEIRO, 2022), embora pouca informação esteja disponível do uso prolongado de azitromicina em potros. Ainda, outros diferentes têm sido utilizados, incluindo, tulatromicina, gamitromicina, gentamicina, doxiciclina e sulfonamidas, com resultados controversos (RAKOWSKA *et al.*, 2020; BORDIN *et al.*, 2021; MACARENA, 2023).

Estudo recente avaliou o estresse oxidativo em potros infectados com *R. equi* durante o tratamento com antimicrobianos e os resultados sugerem que potros sem melhora no estado de estresse oxidativo durante o acompanhamento tiveram pouca eficácia no tratamento inicial, e, indicando a necessidade de alterar os métodos de tratamento antimicrobiano para que a terapêutica utilizada seja efetiva (TSUZUKI *et al.*, 2023).

Na última década, as fluorquinolonas têm sido aventadas no tratamento de diferentes infecções em potros (MOTTA *et al.*, 2020). As fluorquinolonas são antimicrobianos de amplo espectro, bactericidas, que atingem altas concentrações terapêuticas no interior de células, incluindo inflamatórias (neutrófilos e macrófagos) (BHATT *et al.*, 2022), possibilitando seu uso no tratamento da rodococose em animais domésticos (ROCHA *et al.*, 2021). Neste contexto, o marbofloxacino tem sido recomendado em outros países para uso em potros (FLOYD *et al.*, 2021), embora este antimicrobiano não esteja liberado para uso em equinos no Brasil.

Estudo recente, realizado *in vitro*, evidenciou que os macrolídeos são menos eficazes em pH ácido, e que o tratamento padrão rifampicina associada à macrolídeos apresenta atividade bactericida ligeiramente superior em comparação à monoterapia, mas apenas em condições extracelulares. Os resultados também sugeriram que combinações de doxiciclina ou marbofloxacina com macrolídeos mostram-se eficazes sem o uso de rifampicina. (FERRAN *et al.*, 2023).

As infecções por *R. equi* em potros são tipicamente refratárias aos antimicrobianos convencionais, provavelmente devido à localização intracelular do patógeno e pelo desenvolvimento de lesões piogranulomatosas, que dificultam os fármacos atingirem concentrações terapêuticas no interior dos focos de infecção (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019). Ainda, é lícito afirmar que a sensibilidade dos isolados pode ser influenciada por variações geográficas e de susceptibilidade dos

animais, que poderiam justificar diferenças de eficiência nos tratamentos dos potros (RIBEIRO, 2022).

Resíduos antimicrobianos no solo estão fortemente ligados à resistência antimicrobiana de *R. equi* em fazendas de criação de equinos. Esses resíduos podem permanecer no ambiente das fazendas, promovendo uma seleção contínua de isolados resistentes de *R. equi*. (HIGGINS, 2024).

Nas últimas duas décadas, a emergência de *R. equi* multirresistentes aos antimicrobianos (particularmente diante da rifampicina, eritromicina e sulfonamidas) isolados de potros. (RAKOWSKA *et al.*, 2020; BORDIN *et al.*, 2021; MACARENA, 2023; HIGGINS, 2023) e de humanos tem sido objeto de preocupação na área médica, (STEWART *et al.*, 2019; ÁLVAREZ-NÁRVAEZ *et al.*, 2021a,b). Ainda, tem-se postulado que as infecções por *R. equi* em humanos são transmitidas por isolados de animais domésticos ou pelo contato com o ambiente dos criatórios, incluindo por equinos. Neste contexto, os pacientes humanos poderiam adquirir isolados resistentes de potros, que foram submetidos ao tratamento com antimicrobianos (VAL-CALVO *et al.*, 2022; HIGGINS, 2023). Com efeito, faz-se necessária a vigilância da multirresistência aos antimicrobianos em *R. equi* isolados de animais, particularmente de potros.

2.6.1. Biofilmes

Além da resistência bacteriana aos antimicrobiano de ordem genética (VÁZQUEZ-BOLAND *et al.*, 2019; ÁLVAREZ-NÁRVAEZ *et al.*, 2021; VAL-CALVO *et al.*, 2022), a resistência dos patógenos pode ser influenciada pela formação de biofilmes (RATHER *et al.*, 2021; ASMA *et al.*, 2022).

Biofilmes são conhecidos como agregados complexos e sésseis de bactérias, livres ou aderidas à diferentes superfícies, embebidos em

matriz extracelular (RATHER *et al.*, 2021). Esta comunidade bacteriana realiza o próprio autocontrole populacional e disseminação. Tal propriedade possibilitaria maior resistência das bactérias às condições hostis de dessecação, restrição de nutrientes, temperatura, ação de desinfetantes, antissépticos ou sanitizantes, bem como a ação de antimicrobianos (BUJOLD *et al.*, 2019; ASMA *et al.*, 2022). Neste contexto, em 113 isolados de *R. equi* de potros, a formação *in vitro* de biofilme foi observada em 80,5% e 63% dos isolados obtidos de doença clínica e das fezes (GRESSLER *et al.*, 2015), indicando que a formação de biofilmes pode limitar a ação de antimicrobianos no tratamento.

2.7. SAÚDE ÚNICA

O primeiro caso de rodococose em humanos foi relatado em 1967 nos EUA, envolvendo um paciente com abscessos pulmonares (BRYAN, 2018). Durante as três décadas seguintes, a infecção por *R. equi* em humanos foi rara, no entanto, nas últimas duas décadas é conhecida como doença emergente em certos países, especialmente em grupos vulneráveis e pacientes infectados pelo vírus HIV (TAKAI, 2020; VAL-CALVO, 2022; HIGGINS, 2023; BRYAN, 2018; LYN, 2019; SALAZAR-RODRIGUEZ, 2021; RIBEIRO, 2018).

Historicamente, a inalação de *R. equi* em criatórios de equinos era considerada a principal via de transmissão para humanos, por meio de aerossóis contaminados ou inoculação traumática (VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019). Estudos recentes sugerem que o consumo de carne de suínos e bovinos contaminada pode ser uma via alternativa de transmissão, especialmente em pacientes sem histórico de contato com animais ou ambientes rurais (TAKAI, 2020; RIBEIRO, 2018; VAZQUEZ-BOLAND & MEIJER, 2019). Também se sugere que humanos possam adquirir isolados multirresistentes de potros tratados com antimicrobianos (VAL-CALVO *et al.*, 2022; HIGGINS, 2023).

3. CONCLUSÃO

As evidências apresentadas ao longo desta revisão de literatura pressupõem a necessidade de esforço coletivo dos profissionais de saúde, visando ações de controle e profilaxia da doença em humanos e animais. A atenção especial deve ser dada ao uso racional de antimicrobianos em potros, uma vez que o uso indiscriminado desses medicamentos pode aumentar a pressão de seleção de isolados multirresistentes. Com efeito, faz-se necessária a vigilância rigorosa da multirresistência aos antimicrobianos em *R. equi* isolados de animais, particularmente de potros.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ÁLVAREZ-NÁRVAEZ, J. A. V. Spread of multi-drug resistance *Rhodococcus equi*, United States. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, p. 529-537, 2021a.
- ÁLVAREZ-NÁRVAEZ, S. Epidemiology and molecular basis of multidrug resistance in *Rhodococcus equi*. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 85, e.00011-21, 2021b.
- ASMA. An overview of biofilm formation-combating strategies and mechanisms of action of antibiofilm agents. **Life**, v. 12, e12081110, 2022.
- BATT. Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and remediation – A comprehensive review. **Environmental Pollution**, v. 315, e120440, 2022.
- BORDIN. *Rhodococcus equi* foal pneumonia: Update on epidemiology, immunity, treatment and prevention. **Equine Veterinary Journal**, v. 54, p. 481-494, 2021.
- BRYAN. Detection of vapN in *Rhodococcus equi* isolates cultured from humans. **Plos One**, v. 13, e0190829, 2018.
- BUJOLD. Strain-to-strain variation of *Rhodococcus equi* growth and biofilm formation in vitro. **BMC Research Notes**, v. 19, e519, 2019.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI.
Performance Standards of Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th edition. Wayne, PA, 2020. 332 p.

CONSTABLE. **Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats**. 11th ed. Philadelphia: Saunders Ltd., 2016. 2.278 p.

FERRAN. In vitro evaluation of the activity of antibiotics against *Rhodococcus equi* at pH and concentrations representative of intracellular conditions. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** v. 46, n. S1, 2023.

FLOYD. Systemic antimicrobial therapy in foals. **Equine Veterinary Education**, v. 34, p. 49-56, 2021.

GRESSLER. Biofilm formation by *Rhodococcus equi* and putative association with macrolide resistance. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, p. 835-841, 2015.

HAUBENTHAL. Specific preadaptations of *Rhodococcus equi* cooperate with its virulence-associated protein A during macrophage infection. **Molecular Microbiology**, v. 119, p. 285-301, 2023.

HIGGINS. *Rhodococcus equi*: Challenges to treat infections and to mitigate antimicrobial resistance. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 127, e104845, 2023.

HIGGINS. Antimicrobial Residue Accumulation Contributes to Higher Levels of *Rhodococcus equi* Carrying Resistance Genes in the Environment of Horse-Breeding Farms. **Veterinary Sciences**, v. 11, n. 2, p. 92, 2024.

JIANG. Tuberculosis with cavities? Rapid diagnosis of *Rhodococcus equi* pulmonary infection with cavities by acid-fast staining: A case report. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 1-6, 2022.

LARA. VapB type 8 plasmids in *Rhodococcus equi* isolated from the small intestine of pigs and comparison of selective culture media. **Letters in Applied Microbiology**, v. 61, p. 306-310, 2015.

LIN. Diagnosis and management of pulmonary infection due to *Rhodococcus equi*. **Clinical Microbiological and Infection**, v. 25, p. 310-319, 2019.

MACARENA, G. S. *Rhodococcus equi* – What is new this decade? **Veterinary Clinics of the North America Equine Practice**, v. 39, p. 1-14, 2023.

MACARTHUR. A. Comparative genomics of *Rhodococcus equi* virulence plasmids indicates host-driven evolution of the vap pathogenicity island. **Genome Biology and Evolution**, v. 9, p. 1241-1247, 2019.

MAJIDZADEH. Current taxonomy of *Rhodococcus* species and their role in infections. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 37, p. 2045-2062, 2018.

MEIJER, W. G.; PRESCOTT, J. F. *Rhodococcus equi*. **Veterinary Research**, v. 35, p. 383-396, 2004.

MOTTA. Etiology, multidrug resistance, and acute-phase proteins biomarkers as in equine septic arthritis. **Ciência Rural**, v. 50, e20200386, 2020.

OLIVO. Enteric pathogens and coinfections in foals with and without diarrhea. **Biomed Research International**, v. 2016, p. 1-12, 2016.

PRESCOTT, J. F. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 4, p. 20-34, 1991.

RAKOWSKA. Current trends in understanding and managing equine rhodococcosis. **Animals**, v. 10, e1910, 2020.

RAMPACCI. Phenotypic characterization of *Rhodococcus equi* biofilm grown in vitro and inhibiting and dissolving activity of azithromycin/rifampicin treatment. **Pathogens**, v. 8, e284, 2019.

RATHER. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 1701-1718, 2021.

RIBEIRO, M. G. *Rhodococcus* infection in animals. In: AIELLO, S. E. (Org.). **The Merck Veterinary Manual**. 12th ed. Duluth, Georgia, USA: Merck & CO., Inc, 2022 (on line).

RIBEIRO. Novel bovine-associated pVAPN plasmid type in *Rhodococcus equi* identified from lymph nodes of slaughtered cattle and lungs of people living with HIV/AIDS. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 65, p. 321-326, 2018.

RIBEIRO. Molecular epidemiology of virulent *Rhodococcus equi* from foals in Brazil: virulence plasmids of 85-kb type I, 87-kb type I, and a new variant, 87-kb type III. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 53-61, 2005.

RIVOLTA. The type of coagulant used for plasma collection affects in vitro *Rhodococcus* assays. **BMC Research Notes**, v. 14, e50, 2022.

ROCHA. Cellulitis-related *Rhodococcus equi* in a cat harboring VAPA-type plasmid pattern. **Microbial Pathogenesis**, v. 160, e105186, 2021.

SALAZAR-RODRIGUEZ. Virulence plasmids of *Rhodococcus equi* isolates from Cuban patients with AIDS. **Frontiers in Veterinary Sciences**, v. 8, p. 1-4, 2021.

SILVA. *Rhodococcus equi*: An approach to the methodology of presumptive identification and tests of sensitivity to antimicrobials. **International Journal of Health Sciences**, v. 3, n. 72, p. 1-18, 2023.

STEWART. *Rhodococcus equi* infection: A diverse spectrum of disease. **IDCases**, v. 15, e00487, 2019.

SUZUKI. Pathogenicity and genomic features of vapN-harboring *Rhodococcus equi* isolated from human patients. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 311, e151519, 2021.

TAKAI, S. Epidemiology of *Rhodococcus equi* infections: A review. **Veterinary Microbiology**, v. 56, p. 167-176, 1997.

TAKAI, S. Reinvestigation of the virulence of *Rhodococcus equi* isolates from patients with and without AIDS. **Letters in Applied Microbiology**, v. 71, p. 679-683, 2020.

TAKAI, S. Molecular epidemiology of *Rhodococcus equi* of intermediate virulence isolated from patients with and without acquired immune deficiency syndrome in Chiang Mai, Thailand. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 188, p. 1717-1723, 2003.

TSUZUKI, N. S. . Evaluation of oxidative stress in foals with *Rhodococcus equi* infection-induced pneumonia for the judgment of therapeutic effect. **J Vet Med Sci.**, p. 1277-1280, 2023.

VAL-CALVO. International spread of multi-drug resistant *Rhodococcus equi*. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, p. 1899-1903, 2022.

VAZQUEZ-BOLAND, J. A.. *Rhodococcus equi*: the many facets of a pathogenic actinomycete. **Veterinary Microbiology**, v. 167, n. 9-33, 2013.

VAZQUEZ-BOLAND. The pathogenic actinobacterium *Rhodococcus equi*: what's in a name? **Molecular Microbiology**, v. 112, p. 1-15, 2019.