

MARIANA SILVA ROSSI

**RODOCOCOSE EM EQUINOS: UMA
REVISÃO COM ÊNFASE NA
FISIOPATOGENIA E TRATAMENTO**

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

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Márcio Garcia Ribeiro

Botucatu

2011

MARIANA SILVA ROSSI

**RODOCOCOSE EM EQUINOS: UMA
REVISÃO COM ÊNFASE NA
FISIOPATOGENIA E TRATAMENTO**

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

Área de concentração: Enfermidades infecciosas dos animais domésticos

Preceptor: Prof. Ass. Dr. Márcio Garcia Ribeiro
Coordenador de Estágios: Profa. Dra. Jane Megid

Botucatu

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Rossi, Mariana Silva.

Rodococose equina : uma revisão com ênfase na fisiopatogenia e tratamento
/ Mariana Silva Rossi. – Botucatu : [s.n.], 2011

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

Orientador: Márcio Garcia Ribeiro

Capes: 50502034

1. Equino - Doenças. 2. Pneumonia - Tratamento. 3. Doenças
transmissíveis em animais.

Palavras-chave: Fisiopatogenia; Pneumonia piogranulomatosa; Potros;
Rhodococcus equi; Tratamento.

ROSSI, MARIANA SILVA. Rodococose equina: uma revisão com ênfase na fisiopatogenia e tratamento. Botucatu, 2011. 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

A rodococose é uma doença que acomete os humanos e animais. O equino é a espécie mais frequentemente acometida pela rodococose, considerada a doença mais debilitante na criação de potros, levando a uma mortalidade de 50% ou mais nesta categoria. É causada pela bactéria *Rhodococcus equi*, reconhecida como agente oportunista, intracelular facultativa, ubíqua, tendo o solo como habitat. A doença nos equinos manifesta-se principalmente sob a forma de pneumonia piogranulomatosa e, menos frequentemente, em distúrbios entéricos e/ou articulares. A transmissão ocorre principalmente pela ingestão de água e alimentos contaminados ou inalação do micro-organismo em ambientes excessivamente contaminados, por aerossolização da bactéria. O micro-organismo possui mecanismos de evasão do sistema imune mantendo-se viável no interior de fagócitos e induz reações piogranulomatosas, que torna a doença de difícil resolução terapêutica com antimicrobianos convencionais, necessitando de fármacos lipofílicos, com boa atividade intracelular. O tratamento de escolha para potros é a associação de eritromicina e rifampicina. Porém, há preocupação crescente com o surgimento de linhagens resistentes a estes fármacos, o que torna cada vez mais necessários estudos com antimicrobianos alternativos para o tratamento da doença.

Palavras chave: *Rhodococcus equi*, potros, pneumonia piogranulomatosa, fisiopatogenia, tratamento

ROSSI, MARIANA SILVA. Equine rhodococcosis: a review with emphasis in physiopatology and treatment. Botucatu, 2011. 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

The rhodococcosis affects humans and animals. Equine are the most important species for rhodococcosis, which is considered the most debilitating disease in the creation of foals, leading to a mortality rates greater than 50% in this category. The disease is caused by *Rhodococcus equi*, a bacteria considered as a soil-born opportunistic microorganism, intracellular and ubiquitous. The disease in horses is manifested mainly in the form of pyogranulomatous pneumonia and less often in the form of enteric disorders and / or joint disorders. Transmission occurs mainly by ingestion of contaminated food and water, and inhalation in contaminated environment. The organism has mechanisms of evasion of the immune system, maintain viable in inside phagocytic cells, and induces piogranulomatous infections, leading to lesions of difficult treatment using conventional antimicrobials. Lipophilic drugs with good intracellular activity are required to successful treatment. The conventional treatment for foals is based on the combination of erythromycin and rifampin. However, there is a growing concern about the emergence of resistant strains, which makes increasingly studies on the development of alternative antimicrobials for therapy.

Key words: *Rhodococcus equi*, foals, piogranulomatous pneumonia, pathogenicity, treatment

SUMÁRIO

RESUMO	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1. Etiologia e propriedades gerais	7
2.2. Epidemiologia	7
2.3. Patogenia	8
2.4. Clínica	10
2.5. Diagnóstico	11
2.6. Aspectos do uso de antimicrobianos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> na rodococose em equinos	12
2.7. Profilaxia e controle	16
3. CONCLUSÃO	17
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

1. INTRODUÇÃO

A rodococose é uma doença causada pela bactéria *Rhodococcus equi* (*R. equi*), que acomete humanos e animais domésticos, caracterizada por afecções piogranulomatosas de difícil resolução terapêutica e altas taxas de morbimortalidade (RIBEIRO *et al.*, 2007). *R. equi* é reconhecido como microorganismo oportunista, intracelular facultativo, ubíquo, multiplicando-se ativamente no solo, particularmente em ambiente rural com criação de animais de produção (LINDER, 1997).

O equino é a principal espécie acometida pela doença, manifestando-se principalmente por infecções pulmonares e, menos frequentemente, por distúrbios entéricos e/ou articulares (TAKAI, 1997). *R. equi* é apontado em todo o mundo como o agente infeccioso mais debilitante na criação de potros (GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; TAKAI, 1997; PRONOST *et al.*, 1998), bem como no Brasil, onde é caracterizada por alta letalidade, principalmente entre 1 e 6 meses de idade (RIBEIRO *et al.*, 2002). Nos suínos, a doença não assume caráter progressivo, manifestando-se sob a forma de linfadenite (TAKAI, 1997) com lesões granulomatosas semelhantes à tuberculose ou micobacterioses (linfadenite crônica). *Mycobacterium* spp. e *R. equi* são os principais agentes causais da linfadenite em suínos (LARA *et al.*, 2010).

As infecções por *R. equi* em humanos são descritas predominantemente em indivíduos com doenças debilitantes e/ou severamente comprometidos, principalmente pacientes infectados pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida - Aids (DOIG *et al.*, 1991; PRESCOTT, 1991; LINDER, 1997). A rodococose em humanos manifesta-se principalmente por pneumonia granulomatosa abscedante, cavitária, de difícil resolução terapêutica. (PRESCOTT, 1991).

Em animais de companhia (FARIAS *et al.*, 2007; GREENE, 2006 material prof), ruminantes domésticos (PRESCOTT, 1991) e animais selvagens (PRESCOTT, 1991; revisão vet e zoo) a doença é considerada rara.

O tratamento antimicrobiano da doença é baseado em fármacos lipofílicos, que atingem altas concentrações no interior celular. Porém, a presença de material purulento limita a ação terapêutica dos antimicrobianos convencionais (GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; BERTONE *et al.*, 2000). Há algumas limitações na terapia da rodococose, das quais as principais são a ocorrência recente de linhagens resistentes à rifampicina e/ou à eritromicina (TAKAI *et al.*, 1997; PRONOST *et al.*, 1998), a resistência adquirida ao longo do tratamento, a descontinuidade da terapia e a dificuldade de penetração

intracelular e/ou no foco piogranulomatoso de certos antimicrobianos (PRESCOTT, 1991; GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; ACHA e SZYFRES, 2003).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Etiologia e propriedades gerais

A primeira descrição da rodococose em animais domésticos reporta de 1923, na Suíça, em casos de pneumonia piogranulomatosa em potros (PRESCOTT, 1991). À luz da epidemiologia da doença, a rodococose possui distribuição mundial, predominando em países de clima tropical. O equino é a espécie animal mais susceptível, acometendo secundariamente os humanos e suínos (BARTON & HUGUES, 1980; GREENE, 2006; RADOSTITS *et al.*, 2007).

R. equi é reconhecido como bactéria oportunista, intracelular facultativa, pertencente taxonomicamente ao grupo dos actinomicetos aeróbicos. Apresenta-se sob a forma de cocos ou pequenos bacilos pleomórficos, Gram-positivos, entre 1 a 5 µm, não esporulado, desprovido de flagelos. Microbiologicamente, são fracamente ácido-resistentes, catalase e urease-positivos. Reduzem nitrato a nitrito. A bactéria é oxidase-negativa, não utiliza glicose, maltose e sacarose como substratos, e não hidrolisa esculina (QUINN *et al.*, 1994, 2005).

O isolamento microbiano pode ser obtido em meios convencionais como o ágar acrescido de sangue ovino ou bovino (5%) desfibrinado, em condições de aerobiose, a 37 °C, a partir de 48–72 horas. Meios especiais como o Nanat (ácido nalidíxico, novobiocina, actidione, telurito de potássio) são recomendados para o isolamento seletivo da bactéria nas fezes. No ágar-sangue, as colônias são tipicamente mucóides, brilhantes, não hemolíticas, de cor branco-acinzentada que, a partir de 72 horas, assumem tonalidade salmão (VARGAS, 2001).

2.2. Epidemiologia

R. equi possui o solo como habitat, multiplicando-se ativamente no criatório de animais, especialmente de equinos e bovinos, tendo como exigências condições nutricionais mínimas de pH, temperatura e umidade, obtidas comumente nas fezes e no solo de herbívoros. Pode multiplicar-se em extremos de temperatura (15 a 40°C), principalmente em períodos quentes, fato que justificaria a alta prevalência da doença em

países de clima tropical. As variações sazonais da rodococose, a cada ano, poderiam ser creditadas às oscilações nas condições climáticas, que influenciariam a multiplicação do microorganismo nos criatórios, principalmente para potros. *R. equi* não é considerado pertencente à microbiota intestinal dos animais e dos humanos, embora seja isolado das fezes de herbívoros e onívoros, incluindo equinos, suínos, bovinos, ovinos e caprinos (BARTON e HUGUES, 1980).

As principais fontes de infecção são os animais doentes e reservatórios, que eliminam a bactéria pelas fezes. Os potros são considerados a principal fonte de infecção para o ambiente e de manutenção do agente nos criatórios, mediante a eliminação fecal de linhagens virulentas (TAKAI, 1997). A eliminação da bactéria ocorre principalmente pelas fezes e secreções respiratórias em herbívoros e onívoros (BERTONE, 2000).

R. equi mostra elevada resistência às condições adversas do ambiente (dessecação, exposição à luz solar), mantendo-se viável por até 12 meses nas instalações e solo dos criatórios. O excesso de matéria orgânica em ambientes secos favorece a formação de aerossóis contendo o microorganismo (BARTON e HUGUES, 1980). A aerossolização promove a veiculação direta da bactéria para os potros por via respiratória, ou contamina a água e alimento, predispondo a infecção por via oral. O hábito da coprofagia dos potros favorece a infecção pela via oral por linhagens virulentas oriundas das fezes (BERTONE, 2000; VARGAS, 2001).

2.3. Patogenia

Diferentes fatores concorrem na patogenicidade da rodococose, incluindo a espécie animal, a higidez do susceptível, fatores de virulência e dose infectante da linhagem, via de infecção, condições do ambiente e de criação dos animais (PRESCOTT, 1991).

As taxas de infecção e de soroconversão na rodococose em animais de produção são comparativamente maiores às observadas na doença clínica. Após a infecção respiratória, o microorganismo pode atingir o trato entérico pela deglutição do esputo do animal (TAKAI, 1997). Em ambientes excessivamente contaminados, a ingestão de alimentos e água contendo linhagens virulentas de *R. equi* pode levar às severas infecções entéricas (RADOSTITS *et al.*, 2007). No trato intestinal, *R. equi* é sequestrado para os linfonodos mesentéricos e a bactéria é fagocitada por neutrófilos e macrófagos. Linhagens virulentas podem manter-se viáveis no interior dos fagócitos locais e desenvolver grave processo de colite ulcerativa e linfadenite mesentérica, principalmente

no intestino delgado e ceco, com eliminação da bactéria pelas fezes (RIBEIRO *et al.*, 2002). Ocasionalmente, após a infecção respiratória e/ou intestinal, *R. equi* pode promover bacteremia e o estabelecimento de focos supurativos em outros órgãos, incluindo fígado, rins, tecido subcutâneo, ossos e articulações (RIBEIRO *et al.*, 2007). As sinovites e artrites por *R. equi* também são importantes entidades nosológicas em potros podem ser divididas em imunomediadas e sépticas. As artropatias imunomediadas são mais prevalentes e decorrem da deposição de complexo antígeno-anticorpo nas articulações (TIZARD, 1998). Ocasionalmente, são secundárias a bacteremia por *R. equi*. Nestes casos, a bactéria se localiza nas articulações, em virtude de utilizar o líquido sinovial como substrato para a multiplicação. Após a inalação, o microorganismo é ativamente fagocitado por neutrófilos e macrófagos alveolares (PRONOST *et al.*, 1998). A opsonização da bactéria, resposta imune mediada por anticorpos, ativação da cascata do sistema complemento e a fagocitose podem ser suficientes para conter a infecção inicial nas vias aéreas superiores, no parênquima pulmonar e/ou linfonodos mediastínicos e mesentéricos (TAKAI, 1997; RIBEIRO *et al.*, 2007). Entretanto, a ação conjunta dos diferentes mecanismos de evasão do sistema imune nas linhagens virulentas, que incluem a presença de cápsula, ácido micólico, enzimas citolíticas (colesterol oxidase e fosfolipase C) e a presença de plasmídeo virulentos possibilitam a permanência da bactéria no interior dos fagócitos – especialmente macrófagos –, tendendo a persistência da infecção e agravamento do processo. O ácido micólico e a cápsula estão relacionados com a incapacidade dos macrófagos alveolares de formarem o fagolisossomo (HIRSH e ZEE, 2003), o que está intimamente ligado à ocorrência de pneumonia (RIBEIRO *et al.*, 2007). Nas últimas décadas, assumia-se que a ação conjunta das propriedades anti-fagocíticas capsulares, a presença do ácido micólico e a produção de citolisinas (fosfolipase C e colesterol oxidase) seriam suficientes para determinar a virulência e a severidade das infecções por *R. equi* (HINES *et al.*, 1997). Porém, recentemente foram identificados plasmídios associados à virulência, subdivididos em virulentos (VapA), de virulência intermediária (VapB) e avirulentos. As linhagens virulentas são encontradas frequentemente em isolados de potros e, secundariamente em pacientes humanos. As estirpes de virulência intermediária predominam em suínos, humanos com e sem Aids e, recentemente, foram identificadas em linfonodos de javalis (MAKRAI *et al.*, 2002; RIBEIRO *et al.*, 2010). As estirpes avirulentas são encontradas no ambiente dos criatórios de animais, em locais de entretenimento de humanos (parques e jardins) e em pacientes humanos, com e sem Aids. Sugere-se que as linhagens virulentas e de virulência

intermediária apresentariam maior capacidade de manter-se viáveis no interior dos fagócitos, resultando, geralmente, em manifestações mais severas ou com tendência a infecções crônicas (TAKAI, 1997). A persistência intracelular do microorganismo é reconhecida como seu principal mecanismo de patogenicidade (TIZZARD, 1998). Em virtude da supressão da formação do fagolisossomo e da elevada quimiotaxia para neutrófilos e macrófagos, as infecções por *R. equi* caracterizam-se pela formação de processos piogranulomatosos, com múltiplos abscessos nos tecidos, tendendo a cronicidade. À microscopia, predominam nesses locais macrófagos modulados em células epitelióides, neutrófilos, células gigantes (HIRSH e ZEE, 2003), com centro contendo áreas caseosas e a bactéria, circundado por cápsula fibrosa, similar ao granuloma provocado pelo gênero *Mycobacterium* (BERTONE, 2000).

2.4. Clínica

O equino é a espécie mais susceptível à doença clínica. Nos criatórios de equinos em que a doença cursa de forma endêmica, comumente são observadas certas condições consideradas de risco para a infecção: ingestão deficiente de colostro pelos potros, deficiente remoção de esterco das instalações, excesso de poeira, proximidade de instalações entre diferentes categorias e faixas etárias de animais, superpopulação em piquetes, pastos sujos, clima seco e altas temperaturas (BERTONE, 2000). No Brasil, a maior ocorrência da doença em potros concentra-se nos meses de clima quente do ano, em virtude da alta concentração de nascimento dos animais neste período, pré-estabelecido pelo regime de estações de monta (RIBEIRO *et al.*, 2005).

Nos potros, a morbidade é variável, podendo acometer 30% ou mais dos animais. A mortalidade é extremamente elevada, alcançando 50% ou mais dos animais acometidos, principalmente nos casos de diagnóstico tardio e instituição de terapia inadequada (BERTONE, 2000). A doença ocorre com maior frequência entre 2 semanas e 6 meses de idade. A alta ocorrência da doença neste período é atribuída ao declínio da imunidade passiva adquirida pelo colostro, assim como pela imaturidade do sistema imune em debelar a infecção nesta faixa etária. A doença em equinos adultos é rara, e os animais apresentam principalmente afecções respiratórias e entéricas (RIBEIRO *et al.*, 2007), cursando com sinais similares aos potros. Nos equinos adultos, a rodococose é associada à co-infecção com microrganismos que induzem estado imunossupressivo nos susceptíveis, como Herpesvirus equino (GUIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; VARGAS, 2001).

Até o início dos sinais clínicos o curso da doença é insidioso, com incubação por várias semanas. Inicialmente os potros manifestam sinais de inapetência, elevação da temperatura (41°C), letargia e relutância em mamar (RADOSTITS *et al.*, 2007). Com a evolução do caso, os animais podem apresentar perda de peso e tosse (produtiva ou não). A presença de secreções nasais não é comum, mas pode ocorrer mostrando aspecto purulento (BERTONE, 2000). A pneumonia é o sinal clínico mais evidente, podendo representar 60% ou mais dos quadros clínicos da doença. Com a progressão do processo, os animais tendem a apresentar anorexia, decúbito, intolerância ao exercício, respiração abdominal, taquicardia e cianose. O óbito ocorre em 50% ou mais dos casos tratados tardiamente (RADOSTITS *et al.*, 2007).

Os sinais entéricos são menos frequentes, ocorrendo geralmente associados aos respiratórios em cerca de 10 a 30% dos casos e, ocasionalmente, de forma isolada. Sinais de diarreia, desidratação, perda de peso e atraso no crescimento são as principais manifestações clínicas nos potros com severa colite ulcerativa e linfadenite mesentérica. As artropatias por deposição de imuno-complexos em potros podem ocorrer em até 30% dos casos, geralmente secundárias à infecção respiratória e, secundariamente, entérica. As sinovites e artrites imuno-mediadas ocorrem particularmente nas articulações tíbio-társicas e, menos comumente, em todas as articulações dos membros possam estar comprometidas (RIBEIRO *et al.*, 2002). Sinais pouco frequentes da rodococose em equinos incluem osteomielite, abortamentos e abscessos cutâneos. A uveíte imuno-mediada pode ocorrer em até 10% dos potros severamente acometidos (RADOSTITS *et al.*, 2007).

2.5. Diagnóstico

Na prática, o diagnóstico da rodococose nos animais fundamenta-se na associação dos achados clínico-epidemiológicos, com apoio dos exames subsidiários citológicos e/ou histopatológicos. Na anamnese dos potros, destaca-se a maior prevalência da doença em animais jovens (RADOSTITS *et al.*, 2007). Nos criatórios endêmicos, são frequentes os problemas de manejo e de saneamento ambiental que favorecem a infecção. O comportamento insidioso da infecção pulmonar, aliada à habilidade dos potros de compensarem discretamente a perda progressiva da função respiratória, torna difícil o diagnóstico clínico precoce (VARGAS, 2001; RIBEIRO *et al.*, 2007; RADOSTITS *et al.*, 2007).

O exame microbiológico é o método mais prático e fidedigno no diagnóstico de rotina da rodococose. Em potros, o isolamento microbiano é recomendado a partir de material colhido por lavado bronquial ou tráqueo-brônquico, líquido sinovial, sangue e órgãos afetados colhidos após a necropsia (pulmão, linfonodos) [QUINN et al., 1994, 2005]. Lavados bronquiais para cultura microbiológica podem ser obtidos também por endoscopia ou utilizando cateter de polietileno esterilizado. Alternativamente, aspirados tráqueo-brônquicos são colhidos por aspiração transtraqueal, visto que o procedimento de lavado bronquial é invasivo e de baixa praticidade no ambiente dos criatórios. (GUIGÈRE e PRESCOTT, 1997). O isolamento microbiano das fezes e do ambiente de criações deve ser realizado utilizando meios seletivos (Nanat) [TAKAI et al., 1996 a,b].

A avaliação hematológica dos potros revela leucocitose por neutrofilia, monocitose e elevação nos níveis de fibrinogênio, principalmente em potros. A radiografia torácica é útil para detectar afecções respiratórias em potros. Linfadenopatia é outro sinal radiográfico da pneumonia induzida por *R. equi*. Esses achados radiológicos são importantes para determinar o prognóstico nos animais enfermos (RADOSTITS et al., 2007).

Técnicas sorológicas também têm sido utilizadas, com destaque para imunodifusão em gel de ágar, inibição da hemólise sinérgica, imunodifusão radial e ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Essas técnicas apresentam como vantagens a praticidade, baixo custo e relativa eficiência em animais em estágios avançados de infecção. No entanto, possuem como limitações reações falso-positivas (anticorpos de origem materna) e falso-negativas (animais em início de infecção) [TAKAI, 1997]. As técnicas de immunoblotting, anticorpos monoclonais e PCR (reação em cadeia pela polimerase) permitiram avanço significativo no diagnóstico, bem como nos estudos epidemiológicos e de patogenicidade do microorganismo. O uso de anticorpos monoclonais e PCR para detecção de linhagens virulentas de *R. equi*, a partir de material obtido de lavados bronquiais, permite o diagnóstico rápido e preciso da pneumonia em potros (TAKAI et al., 1991; TAKAI, 1997).

2.6. Aspectos do uso de antimicrobianos *in vitro* e *in vivo* na rodococose em equinos

O tratamento da rodococose em animais fundamenta-se na utilização de antimicrobianos aliado à terapia de suporte. Recomenda-se a utilização de

antimicrobianos lipofílicos, visto que estes fármacos apresentam altas concentrações no interior celular, bem como no foco piogênico (GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997).

Uma ampla variedade de antimicrobianos tem eficácia contra *R. equi in vitro*. Porém, é uma bactéria intracelular que sobrevive e multiplica-se no interior de macrófagos (HONDALUS e MOSSER, 1994) e provoca reações granulomatosas contendo espesso material caseoso, fatores que limitam a ação *in vivo* dos fármacos convencionais (SWEENEY et al., 1987).

Em potros, a combinação de eritromicina e rifampicina tornou-se o tratamento de escolha para infecções por *R. Equi* (HILLIDGE, 1987; SWEENEY et al., 1987). São fármacos bacteriostáticos (NORDMANN e RONCO, 1992a) e altamente eficazes *in vitro*. O uso em combinação desses fármacos reduz a probabilidade de resistência (Nordmann e Ronco, 1992.) e produz efeito sinérgico, com excelente penetração nos macrófagos (principalmente alveolares) (RADOSTITS et al, 2007; RIBEIRO et al., 2007). A administração por via oral destes antimicrobianos facilita tratamentos por períodos prolongados e seu uso combinado reduz o tempo de tratamento. A rifampicina e, em menor escala, a eritromicina são antimicrobianos lipossolúveis, permitindo a penetração em materiais caseosos (HINES, 2006). Recomenda-se o uso da rifampicina 5mg/kg a cada 12 horas, ou 10mg/kg a cada 24 horas, aliada à eritromicina na dose de 25mg/kg, preferencialmente a cada 8 horas, embora também possa ser administrada a cada 12 horas, ambas por via oral.

A remissão dos sinais clínicos, a regressão das lesões avaliadas por imagem radiográficas e os exames laboratoriais, como a mensuração de fibrinogênio plasmático, são utilizados no monitoramento do tratamento (HILLIDGE, 1987), que dura em média 4 a 8 semanas e tem custo relativamente elevado. A manutenção da terapia deve ser continuada até a remissão completa dos sinais clínicos e até os animais apresentarem normalidade dos parâmetros clínicos, radiológicos e clínico-laboratoriais (RADOSTITS et al., 2007; RIBEIRO et al., 2007). Uma resposta clínica positiva dentro de sete dias, associada a uma diminuição na concentração plasmática de fibrinogênio e melhora das condições pulmonares sugere prognóstico favorável (HILLIDGE, 1987)

A administração oral de rifampicina pode provocar alterações da coloração da urina, mas o uso por tempo prolongado é bem tolerado. Já a administração intravenosa pode gerar efeitos colaterais como fraqueza e sudorese intensa (BURROWS *et al.*, 1992). Apesar destes antimicrobianos serem bem tolerados pelos potros, podem causar diarreia (geralmente auto-limitante), que em quadros mais intensos podem levar a desidratação e

perda de eletrólitos, necessitando de fluidoterapia, com interrupção da administração por via oral da eritromicina. A diarreia é mais freqüente após o uso da eritromicina oral que da rifampicina (GUIGÈRE e PRESCOTT, 1997).

Outros sinais adversos podem ser notados no início do tratamento com eritromicina e rifampicina, incluindo anorexia, cólicas leves e bruxismo. Estes sinais desaparecem após suspensão temporária (uma ou duas doses) dos antimicrobianos (PRESCOTT e HOFFMAN, 1993).

A monoterapia com eritromicina não é recomendada, pois, apesar da excelente atividade *in vitro* (NORDMANN et al., 1992.), a eritromicina é pouco eficaz no meio intracelular quando utilizada isoladamente (MAURIN e RAOULT, 1993). Ademais, o uso prolongado da eritromicina freqüentemente é associado com desenvolvimento de resistência pelos microorganismos (PRESCOTT e SWEENEY, 1985). Da mesma forma, a rifampicina não deve ser utilizada em monoterapia, pois aumenta o risco de desenvolvimento de resistência nos isolados (NORDMANN e RONCO, 1992).

Como alternativa ao tratamento convencional, devido a distúrbios entéricos ou custos no tratamento, são sugeridas outras associações como sulfa e trimetoprim (30mg/kg a cada 8 ou 12 horas) combinado com rifampicina. Esta associação se mostra eficaz no tratamento de potros, principalmente em infecções iniciais, quando não se tem evidências marcantes de abscessos pulmonares (WILSON, 1992). Apesar da possibilidade do uso combinado destes fármacos, não há dados disponíveis sobre a farmacocinética e eficácia.(HINES, 2006).

O uso de aminoglicosídeos, como a gentamicina, em associação à rifampicina ou eritromicina, revelou ações antagônicas contra *R. equi* (PRESCOTT e NICHOLSON, 1984; NORDMANN e RONCO, 1992), não sendo recomendado (GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997)

A penicilina, com ou sem gentamicina, cloranfenicol ou tetraciclina mostram efetividade *in vitro* na rodococose equina. Porém, em um estudo com 17 potros tratados com gentamicina e penicilina, nenhum animal sobreviveu, apesar dos isolados de *R. Equi* se mostrarem sensíveis no antibiograma (RADOSTITIS, et al., 2007).

A enrofloxacin isolada (5mg/kg oral a cada 24 horas) ou em associação (ceftiofur ou rifampicina) foi usada com sucesso para tratar potros com cultura microbiana de *R. Equi*. No entanto, pode causar claudicação, artropatias e lesões em cartilagem articular. (HINES, 2006)

Recentemente, os macrolídeos azitromicina e claritromicina têm sido preconizados como alternativas para associação com a rifampicina no tratamento de potros com rodococose. A azitromicina é indicada na dose de 10mg/kg, a cada 24 h, via oral, por cinco dias, seguido de mais 3 a 5 doses em dias alternados (BECU, 1999). A combinação de claritromicina (7,5mg/Kg por via oral, a cada 12 horas) com rifampicina resultou em maior sobrevivência de potros comparando com a combinação azitromicina (10 mg/kg por via oral, a cada 24 horas) com rifampicina (HINES, 2006).

Mesmo com a instituição de terapia antimicrobiana adequada, a doença apresenta 30% ou mais de letalidade nos potros. Nos últimos anos, cresce a preocupação com a tendência crescente de linhagens de *R. equi* resistentes aos antimicrobianos convencionais como rifampicina e/ou a eritromicina, ou ainda com a ocorrência de isolados de multirresistentes obtidos de outras espécies animais e de humanos (TAKAY et al., 1997; PRONOST et al., 1998; ACHA e SZYFRES, 2003). Desta forma, seria importante que o tratamento da rodococose equina fosse respaldado por testes *in vitro* de sensibilidade microbiana.

A grande maioria dos estudos conduzidos na determinação da sensibilidade *in vitro* de estirpes de *R. equi* tem utilizado a prova clássica de difusão com discos (antibiograma). Sweeney et al. (1987) investigaram o perfil de sensibilidade microbiana pelo método de difusão com discos frente a linhagens de *R. equi* isoladas de 48 potros com rodococose. Neste estudo, a maior efetividade foi observada com o uso de sulfametoxazole/trimetoprim (88%), tetraciclina (87%) e cloranfenicol (83%). Em contraste, Jacks et al. (2003) avaliaram a concentração inibitória mínima de diferentes antimicrobianos frente aos principais patógenos bacterianos que acometem os equinos. Os autores observaram que a azitromicina, eritromicina, rifampicina, claritromicina, gentamicina e imipeném foram os fármacos mais efetivos, em 90% dos isolados. No Brasil, Ribeiro e Carvalho Filho (1999) avaliaram o perfil de sensibilidade microbiana *in vitro* em 31 linhagens de *R. equi* isoladas de afecções pulmonares em potros, das quais 29 oriundas do estado de São Paulo. A eritromicina (100,0%), rifampicina (96,8%), neomicina (93,6%) e gentamicina (90,4%) foram os fármacos mais efetivos, enquanto a maior ocorrência de resistência das linhagens foi constatada com o uso da cefalexina (100,0%), penicilina G (96,8%), amoxicilina (90,3%), sulfametoxazol/trimetoprim (83,8%) e ampicilina (74,0%). Os autores ressaltaram para a ocorrência de uma estirpe (3,2%) resistente à rifampicina. O antimicrobiano josamicina (macrolídeo) – de uso principalmente em suínos –, foi investigado quanto a sensibilidade microbiana *in vitro*

frente a 31 linhagens de *R. equi* isoladas de pneumonia em potros no estado de São Paulo, mostrando 90,4% de efetividade (RIBEIRO et al., 2000).

O dimetilsulfóxido (DMSO) a 5% – reconhecido como potente permeante de membranas biológicas – foi utilizado experimentalmente *in vitro* frente a 30 estirpes de *R. equi* isoladas de afecções pulmonares em potros, associado a antimicrobianos. Foi observado incremento da efetividade dos aminoglicosídeos (canamicina, amicacina, estreptomicina) no teste modificado com a adição de DMSO, aventando a possibilidade do uso deste fármaco associado à terapia antimicrobiana em equinos infectados por *R. equi* (RIBEIRO et al., 2001). A concentração inibitória mínima “*in vitro*” da azitromicina foi investigada em 42 linhagens de *R. equi* isoladas de afecções pulmonares e de colite, isoladas de potros do estado de São Paulo, mostrando 100% de efetividade (RIBEIRO et al., 2006).

Diferentes fatores são apontados como limitantes na terapia da rodococose equina, incluindo o registro crescente de linhagens resistentes à rifampicina e/ou eritromicina, o desenvolvimento de resistência adquirida ao longo do tratamento, a descontinuidade da terapia, ou a dificuldade de penetração intracelular e/ou no foco piogranulomatoso de determinados antimicrobianos (PRESCOTT, 1991; GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; RADOSTITS et al., 2007). Releva-se notar também, que o uso indevido de antimicrobianos em medicina veterinária pode aumentar a pressão seletiva para linhagens de bactérias multirresistentes (TAVARES, 2002), que podem, inclusive, serem transmitidas aos humanos.

2.7. Profilaxia e controle

O controle da rodococose em potros fundamenta-se na adequação das condições do ambiente das criações e em medidas gerais de manejo. Recomenda-se fomentar a ingestão de colostro nas primeiras horas de vida do potro, a segregação dos animais por categorias, evitar a criação de número excessivo de animais no mesmo ambiente, bem como o acúmulo de dejetos em baias e piquetes. O reconhecimento precoce dos potros infectados, o isolamento e instituição de terapia adequada reduzem as taxas de mortalidade e previnem também a disseminação de linhagens virulentas (BARTON e HUGUES, 1980; PRESCOTT, 1991). Profilaticamente, também é preconizada a administração de plasma hiperimune, via intravenosa, nas primeiras semanas de vida dos potros, com intuito de reduzir a ocorrência de casos severos. A vacinação das éguas com

bacterinas tem demonstrado moderada eficácia. Modernamente tem sido pesquisadas vacinas de sub-unidades (GIGUÈRE e PRESCOTT, 1997; VARGAS, 2001).

3. CONCLUSÃO

A rodococose é considerada a doença infecciosa mais debilitante na criação de potros, levando a mortalidade de 30% ou mais dos animais acometidos decorrente das lesões piogranulosas, que gera prejuízos significativos para os criadores. Assim faz-se importante o diagnóstico precoce e a realização sistemática das medidas profiláticas, reduzindo a transmissão para outros animais e aumentando as chances de recuperação. Ademais, a tendência crescente de linhagens resistentes aos antimicrobianos convencionais faz com que aumente a necessidade de novos estudos em busca de outros fármacos alternativos para o tratamento da rodococose equina.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHA, P.N.; SZYFRES, B. Zoonoses y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y los Animales. 3.ed. Organización Panamericana de la Salud, Washington. p.266–283, 2003.
- BARTON, M.D.; HUGHES, K.L. *Corynebacterium equi*: a review. *Veterinary Bulletin*, v.50, p.65-80, 1980.
- BECU, T. *Rhodococcus*. *Saúde Equina*, v.2, p.16–17, 1999.
- BERTONE, J.J. Pneumonia e outros distúrbios associados ao *Rhodococcus equi*. In: REED, S.M.; BAYLY, W.M. *Medicina Interna Equina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.830–839, 2000.
- BURROWS, G.E., MACALLISTER, C.G., EWING, P., STAIR, E.; TRIPP, P.W. Rifampin disposition in the horse: effects of age and method of oral administration. *J. Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 15: 124-132, 1992
- DOIG, C.; GILL, M.J.; CHURCH, D.L. *Rhodococcus equi*-an easily missed opportunistic pathogen. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, v.23, p.1–6, 1991.
- FARIAS, M.R.; TAKAI, S.; RIBEIRO, M.G.; FABRIS, V.E.; FRANCO, S. R. Cutaneous pyogranuloma in a cat caused by virulent *Rhodococcus equi* containing an 87-kb type I plasmid. *Australian Veterinary Journal*, v.85, p.29–31, 2007.

- GIGUÈRE, S.; PRESCOTT, J.F. Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. **Veterinary Microbiology**, v.56, p.313–334, 1997.
- GREENE, C.E. Infectious diseases of the dog and cat. 3.ed. Philadelphia: Saunders Company. p.310–311, 2006.
- HILLIDGE, C.J. Use of erythromycin-rifampin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia. **Veterinary Microbiology and Microbial Disease**.14: 337-342, 1987
- HINES, S.A. et al. Immunity to *Rhodococcus equi*. **Veterinary Microbiology and Microbiol Disease.**, v.56, p.177–185, 1997.
- HINES, M. T. *Rhodococcus equi*. In: SELTON, D.; LONG, M. **Equine infectious diseases**. Saunders, Elsevier. p.281-291, 2006.
- HIRSH, D.C.; ZEE, Y.C. **Microbiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.119-126.
- HONDALUS, M.K.; MOSSER, D.M. Survival and replication of *Rhodococcus equi* in macrophages **Infection and Immunity.**, 62: 4167-4175, 1994.
- LARA, G.H.B.; RIBEIRO, M.G.; LEITE, C.Q.F.; PAES, A.C.; GUAZZELLI, A.; SILVA, A.V.; LISTONI, F.J.P. Occurrence of *Mycobacterium* spp and other pathogens in lymph nodes of slaughtered swine and wild boars (*Sus Scrofa*). **Research in Veterinary Science**, 2010 (in press). Doi: 10.1016/j.rvsc.2010.06.009
- LINDER, R. *Rhodococcus equi* and *Corynebacterium haemolyticum*: two “Coryneform” bacteria increasingly recognized as agents of human infection. **Emerging Infectious Diseases**, v.3, p.1-10, 1997.
- MAKRAI, L.; TAKAI, S.; TAMURA, M.; TSUKAMOTO, A.; SEKIMOTO, R.; SASAKI, Y.; KAKUDA, T.; TSUBAKI, S.; VARGA, J.; FODOR, L.; SOLYMOSI, N.; MAJOR, A. Characterization of virulence plasmids in *Rhodococcus equi* isolates from foals, pigs, humans and soil in Hungary. **Veterinary Microbiology**, v.88, p.377–384, 2002.
- MAURIN, M.; RAOULT, D. Antibiotic penetration within phagocytic cells. In: ed. D. Raoult, **Antimicrobial Agents and Intracellular Pathogens**. CRC Press, Boca Raton, pp. 23-37. 1993.
- NORDMANN, P.; RONCO, E. In-vitro antimicrobial susceptibility of *Rhodococcus equi*. **J. Antimicrobial. Chemotherapy.**, 29: 383-393, 1992.
- PRESCOTT, J.F. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. **Clinical Microbiology Rev.**, v.4, p.20–34, 1991.

- NORDMANN, P., KERESTEDJIAN, J.J. and RONCO, E. Therapy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 36: 1244-124, 1992.
- PRESCOT, J. F.; HOFFMAN, A. M., *Rhodococcus equi* pneumonia em foals. In: RADOSTITS, O.M., GAY, M.E., HINCHCLIFF, K.W., CONSTABLE, P.D. **Veterinary Medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats**. WB Saunders, London. P.800-805, 2007.
- PRESCOTT, J.F.; NICHOLSON, V.M., 1984a. The effect of combinations of selected antibiotics on the growth of *Corynebacterium equi*. **J. Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. p. 7: 61-64.
- PRONOST, S. et al. *Rhodococcus equine*: nouvelles approches et bilan de trois années d'études au laboratoire. **Prat. Vét. Equine**, v. 30, p.57-65, 1998.
- PRESCOTT, J.F.; SWEENEY, C.R. Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia in foals: a review, **J. Am. Vet. Med. Ass.**, 187: 725-727, 1985.
- QUINN, P. J.; MARKEY, B.; CARTER, M. E.; DONNELLY, W. J.; LEONARD, F. C. Microbiologia veterinária e doenças infecciosas. Artmed: Porto Alegre, 2005. 512p.
- QUINN, P.J.; CARTER, M.E.; MARKEY, B.; CARTER, G.R. *Corynebacterium* species and *Rhodococcus equi*. In: **Clinical veterinary microbiology**. London: Wolfe, 1994. p.137-143.
- RADOSTITS, O.M., GAY, M.E., HINCHCLIFF, K.W., CONSTABLE, P.D. *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. In: RADOSTITS, O.M., GAY, M.E., HINCHCLIFF, K.W., CONSTABLE, P.D. **Veterinary Medicine. A textbook of the disease of cattle, horses, sheep, pigs, goats and horses**. WB Saunders, London. p.800-805, 2007.
- RIBEIRO, M.G. et al. 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, p.53-61, 2005.
- RIBEIRO, M.G.; CARVALHO FILHO, A.S. Afecções pulmonares em potros. **Saúde Equina**, v. 2, n. 13, p. 18-23, 1999.
- RIBEIRO, M.G.; CARVALHO FILHO, A.S.; LISTONI, F.J.P. Dimetilsulfóxido-DMSO no teste de sensibilidade microbiana in vitro em cepas de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros. **Ciência Rural**, v.31, n.5, p.889-892, 2001.

- RIBEIRO, M.G.; CARVALHO FILHO, A.S.; MEGID, J.; LISTONI, F.J.P.; DIAS JÚNIOR, J.G. Efeito “in vitro” da josamicina em amostras de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros. **Semina**, v.21, n.1, p.3–8, 2000.
- RIBEIRO, M.G.; NARDI JÚNIOR, G.; DIAS JÚNIOR, J.G.; PAES, A.C.; MEGID, J.; GONÇALVES, R.C.; SILVA JÚNIOR, F.F. Polissinovite auto-imune por *Rhodococcus equi* em potro, secundária à enterocolite. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, v.5, n.2, p.206–214, 2002.
- RIBEIRO, M.G.; PAES, A.C.; MEGID, J.; LISTONI, F.J.P. Minimal inhibitory concentration of azithromycin in *Rhodococcus equi* strains isolated from foals. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, n.6, p. 1244–1246, 2006.
- RIBEIRO, M.G.; TAKAI, S.; GUAZZELLI, A.; LARA, G.H.B.; SILVA, A.V.; FERNANDES, M.C.; CONDAS, L.A.Z.; SIQUEIRA, A.K.; SALERNO, T. Virulence genes and plasmid profiles in *Rhodococcus equi* isolates from domestic pigs and wild boars (*Sus scrofa*) in Brazil. Research in **Veterinary Science**, 2010 (in press). doi: 10.1016/j.rvsc.2010.09.022
- RIBEIRO, M.G.; SALERNO, T.; LARA, G.H.B.; SIQUEIRA, A.K.; FERNANDES, M.C. Fatores de virulência de *Rhodococcus equi*. Implicações na epidemiologia e controle da rodococose nos animais e no homem. **Veterinária e Zootecnia**, v.14, n.2, p.147–163, 2007.
- SWEENEY, C.R.; SWEENEY, R.W.; DIVERS, T.J. *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: Response to antimicrobial therapy. **Veterinary Microbiology**, v.14, p.329–336, 1987.
- TAKAI, S. Epidemiology of *Rhodococcus equi* infections: A review. **Veterinary Microbiology**, v.56, p.167–176, 1997.
- TAKAI, S.; FUKUNAGA, N.; OCHIAI, S.; IMAI, Y.; SASAKI, Y.; TSUBAKI, S.; SEKIZAKI, T. Identification of intermediately virulent *Rhodococcus equi* isolates from pigs. **Journal of Clinical Microbiology**, v.34, p.1034–1037, 1996b.
- TAKAI, S.; FUKUNAGA, N.; OCHIAI, S.; SAKAI, T.; SASAKI, Y.; TSUBAKI, S. Isolation of virulent and intermediately virulent *Rhodococcus equi* from soil and sand on parks and yards in Japan. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 58, p. 669–672, 1996a.
- TAKAI, S.; SEKIZAKI, T.; OZAWA, T.; SUGAWARA, T.; WATANABE, Y.; TSUBAKI, S. Association between a large plasmid and 15- to 17-kilodalton antigens in virulent *Rhodococcus equi*. **Infection Immunology**, v.59, p.4056–4060, 1991.

TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 1216p.

TIZARD, I.R. Resistência às Bactérias. In: **Imunologia veterinária. Uma introdução.** 5.ed. São Paulo: Roca, 1998. p.294–309.

VARGAS, A.C. Infecções por *Rhodococcus equi*. In: RIET-CORREA, F.; SCHILD, A.L.; MENDEZ, A.M.C.; LEMOS, R.A.A. **Doenças de Ruminantes e Eqüinos.** 2.ed. São Paulo: Varela, 2001.

WILSON, W.D., Foal pneumonia. In: ed. N.E. Robinson, **Current Therapy in Equine Medicine**, Ed. 3. W.B. Saunders, Philadelphia, pp. 466-473.