



RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM *RHODOCOCCLUS EQUI*

Bernardo Perácio Sales^{1*}, Juliana de Oliveira Alves¹, Júlia Gabriely de Souza Freitas¹, Luany Resende Miranda¹, Maria Fernanda Silva Pinto¹, Luis Ernesto Campos Torres² e Ana Luísa Soares de Miranda³

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: bperaciosales@uol.com.br

²Médico Veterinário residente na clínica médica de equinos – EV – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

³Docente no curso de medicina veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

O uso de antimicrobianos tem-se tornado uma problemática cada vez mais atual e importante. Diversos mecanismos de resistência têm sido citados e outros mais estão a ser descobertos. Dessa forma, o uso racional deve ser o princípio norteador da terapia antimicrobiana, com o intuito de preservar formas de combate a patógenos⁵.

Nessa mesma linha, a Rhodococcose, doença causada pela bactéria gram positiva intracelular *Rhodococcus equi*, está desenvolvendo formas resistentes aos principais antimicrobianos utilizados (Macrolídeos e Rifampicina). Ela é a principal causadora de pneumonias graves em potros, através de uma manifestação clínica de broncopneumonia piogranulomatosa e formação de abscessos pulmonares¹. Além de apresentação pulmonar, há relatos de manifestações extrapulmonares, causando prejuízos funcionais e econômicos a diversas propriedades¹.

O diagnóstico normalmente é clínico e epidemiológico, porém tem se tornado comum o uso de ultrassonografia torácica para detecção precoce de abscessos. Nesse sentido, potros subclínicos, os quais provavelmente seriam autolimitantes, são colocados em terapia antimicrobiana, o que pode ser um dos fatores estimulantes no desenvolvimento de resistência¹.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo é discutir o tratamento e o surgimento de formas resistentes a ele, no que se refere a infecção por *Rhodococcus equi*.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a confecção desse trabalho foram utilizados artigos de revisões de literatura revisados por pares e livros. Foram consultadas as plataformas: Science Direct, Equine Veterinary Journal e Journal of Equine Veterinary Science utilizando-se as palavras-chave : *Rhodococcus equi*, resistência, considerando-se resultados a partir do ano de 2015.

RESUMO DE TEMA

O agente em questão, *Rhodococcus equi*, é uma bactéria gram positiva, a qual possui ação intracelular facultativa e frequentemente infecta macrófagos residentes. O patógeno está presente no ambiente e nas fezes dos equinos e há a existência de cepas virulentas e avirulentas³, sendo a primeira, a provável causadora de manifestações clínicas. Adultos imunocomprometidos podem ser infectados, mesmo que a casuística maior seja em potros. Estudos relatam que a manifestação clínica se dá em torno de 3 a 6 meses de idade, concomitante à queda de anticorpos adquiridos no aleitamento, porém a infecção já pode ter acontecido 2 semanas após o nascimento³. Após a entrada do agente, ocorre a infecção de macrófagos alveolares, onde há replicação da bactéria e morte do macrófago, originando os abscessos. Após a lise celular, novos macrófagos serão infectados e a infecção progride de forma lenta e gradual^{3,5}.

As manifestações clínicas variam de acordo com a gravidade da doença, sendo encontrados sinais como tosse, letargia, anorexia, secreção nasal, aumento de esforço respiratório e febre nos casos clínicos mais graves. Grande parte dos animais apresentarão a forma subclínica, possivelmente autolimitante. Além da manifestação pulmonar, alguns animais podem apresentar manifestações extrapulmonares da doença, principalmente digestivas. Enterocolites acompanhados de linfadenites podem estar presentes juntamente a apresentação pulmonar. Ademais, poliartrites, peritonite, meningite e uveíte também foram relatadas na literatura³.

O diagnóstico normalmente é clínico e epidemiológico, baseado no histórico da propriedade, manifestação clínica do animal e exames complementares (ultrassonografia torácica e exames laboratoriais). Porém, o diagnóstico definitivo é obtido por meio de cultura de swab nasal ou líquido traqueobrônquico. A citologia também pode ser útil, mas evidenciará infiltrados inflamatórios inespecíficos. Tem-se também que,

em casos de manifestação extrapulmonar, deve-se coletar material da referida suspeita, a fim de isolar o agente. Outras formas de diagnóstico têm sido estudadas, como o amilóide A sérico e o IgG sérico, no entanto ainda necessitam de mais testes e comprovação³.

O tratamento preconizado baseia-se no uso de macrolídeos associados à rifampicina. Essa classe possui ação de inibição da síntese proteica microbiana através da ligação à subunidade ribossômica microbiana 50S⁵. A presença de abscessos pulmonares não necessariamente representa uma necessidade de uso de antimicrobianos, pensando na possibilidade de esses animais se auto curarem^{1,2,3,6}.

Os macrolídeos comumente utilizados são a claritromicina e a azitromicina. A associação com a rifampicina demonstrou uma capacidade de se manter acima da CIM (Concentração inibitória mínima) no tecido alveolar. Estudos *in vitro* demonstraram a eficácia de outras bases antimicrobianas no tratamento intracelular do patógeno, porém *in vivo* as capacidades inibitórias foram diminuídas e não apresentaram melhora da sintomatologia clínica, como por exemplo o uso de oxitetraciclina, sulfonamidas e aminoglicosídeos.^{1,3}

A eritromicina também é um exemplo de macrolídeo, porém os estudos mostraram uma biodisponibilidade inferior em potros quando comparada a azitromicina e a claritromicina. Estas últimas apresentam vantagens quanto à biodisponibilidade, eficácia e a maior concentração no tecido alveolar¹.

Há uma crescente de cepas de *R. equi* multirresistentes, as quais preocupam e ameaçam as formas de tratamento atuais. Um dos primeiros relatos de resistência foi em 1994, quando um potro, após ser tratado com eritromicina e rifampicina, teve recidiva de pneumonia grave e acabou sendo eutanasiado^{2,7}. Após esse relato, outros mais foram citados e os estudos apontam o tratamento de potros subclínicos como o principal fator de desenvolvimento de cepas multirresistentes. A resistência se dá principalmente por meio de plasmídeos que vão impedir a entrada do antibiótico nas células bacterianas, e impedir a ligação do mesmo à subunidade ribossômica 50S. Além disso, os plasmídeos podem levar a produção de esterases que inibem a ação dos macrolídeos dentro da célula bacteriana. Um recente estudo demonstrou uma diminuição de 30% no número de potros tratados quando a terapia antimicrobiana é feita apenas naqueles que apresentam grandes e extensas lesões pulmonares⁸. Outro trabalho relatou resistência a eritromicina de 3,9% de isolados de *R. equi*¹⁰. A situação de cada propriedade deve ser levada em consideração, porém isso evidencia que a ultrassonografia torácica deve ser utilizada como forma de monitorar os animais e não como um determinante no uso de terapia antimicrobiana^{1,2,3,4}. Esse método é também chamado de “rastrear e tratar”, mas como explicitado acima, deve ser abordado com cautela.

As cepas multirresistentes isoladas mostraram a presença de um gene chamado de erm. Esse gene confere resistência aos antibióticos macrolídeos e são na maioria das vezes associados ao gene VapA, presentes nas cepas virulentas de *R. equi*². Hipóteses sobre a prevalência dessa cepa incluem a maior pressão de seleção com tratamentos indevidos e aumento dos fatores de risco como a densidade de animais em fazendas e o manejo ambiental. Outro ponto de discussão é a presença de resíduos antimicrobianos no ambiente, excretados por esses animais, que podem estar selecionando bactérias multirresistentes⁴.

Pensando na existência de cepas multirresistentes e na limitação de tratamento, a prevenção se torna a principal ferramenta para diminuir a pressão seletiva sobre o patógeno. Algumas vacinas têm sido testadas, porém ainda sem comprovação da eficácia. Da mesma forma, o uso de plasma hiperimune tem sido discutido, mesmo que estudos demonstrem que o uso dele diminui a excreção por potros infectados e a contaminação ambiental por cepas virulentas⁹.

Uma boa alternativa, barata e exequível é o manejo ambiental e dos animais de uma propriedade. Diminuir a densidade de animais por lote,



XIII Colóquio Técnico Científico de Saúde Única, Ciências Agrárias e Meio Ambiente

fazer um manejo de piquetes e baias com correta limpeza e descarte das fezes e adotar práticas sanitárias como isolamento e vazio sanitário podem auxiliar na diminuição da pressão seletiva sobre cepas de *R. equi*².

O uso de outras bases antimicrobianas estão sendo estudadas, mas não são soluções permanentes, pensando que a longo prazo pode ocorrer fenômenos de resistência entre elas. Bactériófagos podem ser uma alternativa, como o maltolato de Gálio (GaM), entretanto os estudos ainda são recentes e pouco conclusivos².

As medidas de prevenção ainda são pouco eficientes frente à infecção, mas se feitas corretamente podem, aos poucos, diminuir o número de infecções, diminuir a pressão seletiva sobre as cepas e consequentemente diminuir o uso de terapia antimicrobiana.

foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R. equi*. J Am Vet Med Assoc. 2010;237:74–81.

APOIO:



Estudos em Medicina Interna Equina

UFMG UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os macrolídeos associados a rifampicina continuam sendo a droga de escolha no tratamento contra infecções por *R. equi*. Porém, o surgimento de cepas multirresistentes deflagra a necessidade de estudos sobre novas bases terapêuticas e principalmente sobre o manejo preventivo dessa doença. Isso se torna essencial quando as taxas de sobrevivência de potros infectados por cepas multirresistentes é muito baixa.

Fica evidente também que o monitoramento de animais por meio de exames de imagem é válido para fins de acompanhamento, mas não pode ser determinante para o tratamento antimicrobiano, em especial em casos sem a presença de sintomatologia clínica. O que também corrobora o uso racional desses antimicrobianos no tratamento da rodococose.

A partir do exposto, pressupõe-se que mais estudos *in vitro* e *in vivo* sejam feitos, com novas formas de tratamento e de monitoramento. Além disso, de forma primordial, a conscientização de proprietários e profissionais da área acerca da infecção, das consequências da mesma e do prognóstico futuro num cenário de resistência antimicrobiana são fundamentais para a resolução do problema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIGUÈRE, Steeve. **Tratamento de infecções causadas por *Rhodococcus equi***. Clínicas Veterinárias: Prática Equina, v. 1, pág. 67-85, 2017.
2. HIGGINS, Courtney; HUBER, Laura. ***Rhodococcus equi*: desafios para tratar infecções e mitigar a resistência antimicrobiana**. Jornal de Ciência Veterinária Equina, p. 104845, 2023.
3. SANZ, Macarena G. ***Rhodococcus equi* – O que há de novo nesta década?**. Clínicas Veterinárias: Prática Equina, v. 1, pág. 1-14, 2023.
4. Higgins, C.; Cohen, N.D; Slovis, N.; Boersma, M.; Gaonkar, P.P.; Golden, D.R.; Huber, L. **Antimicrobial Residue Accumulation Contributes to Higher Levels of *Rhodococcus equi* Carrying Resistance Genes in the Environment of Horse-Breeding Farms**. Vet. Sci. 2024, 11, 92.
5. REED, Stephen M.; BAYLY, Warwick M.; SELTON, Debra C. **Medicina Interna Equina-E-Book**: Medicina Interna Equina-E-Book Elsevier Ciências da Saúde, 2017.
6. Cohen ND. **Causes of and farm management factors associated with disease and death in foals**. J Am Vet Med Assoc 1994;204:1644–51.
7. Kenney DG, Robbins SC, Prescott JF, Kaushik A, Baird JD. **Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for *Rhodococcus equi* pneumonia**. Equine Vet J 1994;26:246–8.
8. Arnold-Lehna D, Venner M, Berghaus LJ, Berghaus R, Giguère S. **Changing policy to treat foals with *Rhodococcus equi* pneumonia in the later course of disease decreases antimicrobial usage without increasing mortality rate**. Equine Vet J 2020;52:531–7.
9. Sanz MG, Bradway DS, Horohov DW, Baszler TV. ***Rhodococcus equi* -specific hyperimmune plasma administration decreases faecal shedding of pathogenic *R. equi* in foals**. Vet Rec 2019;185:19–19.
10. Giguère S, Lee E, Williams E, et al. **Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in**