

Infecção por *Rhodococcus equi* em imunossuprimidos: uma revisão

Graziela Flávia Xavier de Oliveira¹

Daniela Rezende Neves²

Hugo Abi-Saber Rodrigues Pedrosa³

Orientador: Arinos Romualdo Viana⁴

¹Acadêmica do 5º ano do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Endereço para correspondência
Rua Abadessa Gertrudes Prado, nº 77, apto. 1002, Belo Horizonte, MG, 30.380-790, tel. 31 3293-25888 e 9956-1908, graziflavia@bol.com.br

²Acadêmica do 5º ano do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Endereço para correspondência
Rua Rio Grande do Sul, 1030, apto. 2002, 30170-111, Belo Horizonte, MG, tel. 31 3292-4905 e 9993-2740, rezendeneves@terra.com.br

³Acadêmico do 4º ano do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Endereço para correspondência
Rua Colômbia, 276, apto. 302 30320-010, Belo Horizonte, MG, tel. 31 3286-1853 e 9128-5092, hugoabi@ig.com.br

⁴Professor titular de Microbiologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais; Tel. 31 96341557

Siglas

BAL – Lavado broncoalveolar
NCTC 1621 – Nutriente para cultivo celular
AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
Th1 – Linfócito T auxiliar 1
CD4 – Linfócitos T-auxiliares
INF- α – Interferon gama
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
MW – Peso molecular
KDa – Kilodalton
IL4 e IL10 – Interleucina 4 e 10
mAc – Anticorpo monoclonal
AMPc – Monofosfato de adenosina cíclico
PCR – Reação em cadeia da polimerase
M3 – Meio de cultivo
CR3 – Fator do complemento

Resumo

O nocardioforme actinomiceto *Rhodococcus equi* é um importante patógeno de equinos e um patógeno emergente oportunista de humanos. Infecta, freqüentemente, potros com menos de 6 meses de idade. A maioria dos humanos infectados apresenta algum déficit na imunidade celular e contato prévio com animais, solo contaminado ou ambos. A inalação dos organismos infectantes do solo pode levar a uma crônica e severa pneumonia piogranulomatosa em potros e

pacientes imunocomprometidos. Além disso, colite ulcerativa é uma seqüela comum em potros e a disseminação do pulmão para outros sítios não é rara, tanto em animais quanto em humanos. Embora o *R. equi*, um cocobacilo gram-positivo e bactéria intracelular facultativa, seja susceptível à morte por neutrófilos, ele é capaz de resistir às defesas macrofágicas inatas e estabelecer residência no ambiente intracelular desse fagócito. Usualmente, o pulmão é o órgão primário da infecção. As manifestações de disseminação extrapulmonares, fruto de bacteremia, têm sido descritas como abscessos cutâneo, cerebral, ósseo, etc. As manifestações clínicas da doença são febre, dispnéia, tosse, expectoração, dor torácica, hemoptise, emagrecimento, entre outras assim como na tuberculose. A propedêutica da rodococose inclui radiografia de tórax, exame direto e cultura do escarro, hemocultura, broncoscopia com BAL, biópsia transbrônquica, aspiração transparietal, exame anatomopatológico e, mais recentemente, análise genética. No diagnóstico diferencial da rodococose consideram-se tuberculose, nocardiose, actinomicose, abscesso pulmonar, pneumonia bacteriana por *Pneumocystis carinii* e outros.

O sucesso do tratamento depende do diagnóstico precoce e do uso correto de drogas antimicrobianas sensíveis, como imipenem, eritromicina, rifampicina, vancomicina, aminoglicosídeos e quinolonas de última geração. Portanto, deve-se pesquisar e suspeitar do *Rhodococcus equi* em todo paciente imunodeprimido, com pneumonia evoluindo lentamente, especialmente em presença de necrose tecidual, para que o tratamento seja precoce e específico. Com este artigo pretende-se alertar os profissionais da área de saúde sobre a importância do reconhecimento e isolamento do *Rhodococcus equi* para o diagnóstico diferencial da pneumonia cavitária em imunossuprimidos visando à otimização do tratamento e o benefício desses pacientes.

Palavras-chave

Rhodococcus equi, infecções oportunistas, doenças pulmonares, actinomicetoses, nocardiose.

***Rhodococcus equi* infection in human immunodeficiency: a review**

Abstract

The nocardioform actinomycete *Rhodococcus equi* is an important pathogen of horses and an emerging opportunistic pathogen of humans. The infection occurs most in foals with six months age. Most of the infected humans has some deficit in cellular immunity and a previous contact with animals, contaminated soil or both. Inhalation of the soil-borne organism can lead to chronic and severe pyogranulomatous pneumonia in young horses and immunocompromised people. In addition, ulcerative colitis is a

common sequel to infection in foals, and dissemination from the lung to other body sites is not uncommon in either horse or human. Although *R. equi*, a facultative intracellular bacterium, is susceptible to neutrophil-mediated killer, it is able to resist innate macrophage defenses and establish residence within the intracellular environment of that phagocyte. Usually, the lung is the first organ to be compromised. The extra pulmonary manifestations, resultant of the blood spread bacteria, are cutaneous, bone and cerebral abscess. The clinical manifestations of the disease are fever, dyspnea, cough, increased sputum production, chest pain, hemoptysis, weight loss and others, like in tuberculosis. The investigation to diagnosis includes routine chest radiographs, sputum smears and cultures, hemocult, bronchoscopy with BAL, over bronchioles biopsy, over parietal aspiration, pathologic analysis and more recently through genetic analysis. The differential diagnosis of *R. equi* infections are tuberculosis, lung abscess, actinomycosis, nocardiosis, bacterial pneumonia for *P. carinii* and others. The success for treatment depends on early diagnosis and correct use of antibiotics like imipenem, erythromycin, rifampin, vancomycin, aminoglycosides and last generation quinolones. This article aim to alert the health care professionals for the importance in recognizing and isolating *R. equi* to differential diagnosis of cavitary pneumonia in immunosuprimid to achieve the correct and early treatment and the benefit to these patients.

Key-words

Rhodococcus equi, opportunistic infections, lung diseases, actinomycetal infections, nocardiosis.

Introdução

Este artigo consiste numa revisão de literatura sobre a infecção em humanos por um patógeno oportunista, *Rhodococcus equi* (*R. equi*), inicialmente descrito na veterinária como causa freqüente de infecção, principalmente em potros com menos de 6 meses de idade (1). A rodococose teve o primeiro relato em humanos em 1967, em um paciente que fazia uso de corticosteróides e apresentou quadro pneumônico pelo *R. equi* (7). Desde então, já foram descritos na literatura vários outros relatos de casos de pacientes imunossuprimidos com a doença. Foi observado que um número elevado desses pacientes recebe diagnóstico tardio da doença, o que, freqüentemente, eleva o risco de óbito. Sendo o *Rhodococcus equi* um microorganismo parcialmente ácido-resistente, que induz a um quadro clínico semelhante ao da tuberculose, o diagnóstico diferencial merece especial importância, principalmente em países subdesenvolvidos como o Brasil, em que a prevalência de tuberculose é alta. Como muitas vezes não se consegue identificar o bacilo de Koch nos procedimentos rotineiros dos laboratórios clínicos, alguns médicos iniciam o tratamento empírico da tuberculose, deixando a rodococose sem tratamento. Diante dessa situação, pretende-se, com este artigo, alertar os profissionais da área de saúde humana sobre a importância de se suspeitar e isolar, precocemente, o *Rhodococcus equi* em imunossuprimidos com lesões infecciosas cavitárias, para que se institua o tratamento específico para rodococose.

Epidemiologia

O *Rhodococcus equi* é uma bactéria, inicialmente descrita na veterinária, que causa infecção sobretudo em potros entre 2 e 6 meses de idade. A infecção é também descrita em cavalos adultos, porcos, bois, caprinos,

carneiros, pássaros selvagens e outros animais. Raramente provoca infecção em humanos (1-6).

A maior ocorrência de rodococose em potros é explicada pelos baixos níveis de anticorpos maternos e por um sistema imunológico ainda não completamente desenvolvido (8). Potros com algum tipo de imunodeficiência são particularmente susceptíveis à infecção (9). As manifestações clínicas da doença em potros com mais de 6 meses de idade e em outros animais são raramente descritas, salvo naqueles com algum comprometimento da imunidade celular (8).

Existe ainda muita discordância quanto ao *habitat* primário e ao modo de transmissão do patógeno, entretanto, parece que o *R. equi* se mostra amplamente disseminado e sua ocorrência não está relacionada com nenhuma área geográfica específica (9).

Em condições ambientais, o *R. equi* faz parte da microbiota intestinal de eqüinos, bovinos e suínos (10). Foi isolado de fezes ou segmentos de intestinos em grande número de herbívoros ou onívoros (1). É encontrado no solo, em águas doce e salgada, no esterco, bem como no trato intestinal de insetos sugadores com os quais mantém relação de mutualismo (10).

A multiplicação do *R. equi* no solo depende da temperatura ambiente, da presença de ácido graxo volátil nas fezes de herbívoros e do pH do solo. O organismo não se multiplica em temperaturas abaixo de 10° C. As diferenças nas condições climáticas, no decorrer do ano, explicam a variação anual no número de casos de rodococose diagnosticada em potros (1). Há maior prevalência da doença durante as estações secas (8).

A infecção em animais propaga-se por ingestão, inalação, transmissão via umbilical, congênita ou por migração de larvas parasitárias do trato gastrointestinal. As infecções são normalmente esporádicas, mas surtos têm

Rhodococcus equi é uma bactéria, inicialmente descrita em veterinária, que causa infecção principalmente em potros entre 2 e 6 meses de idade.

sido ocasionalmente descritos. A doença pode ser endêmica em algumas fazendas com casos que se repetem a cada ano (9).

A rodococose teve o primeiro relato em humanos em 1967. Era um paciente portador de hepatite crônica, em uso de corticosteróides, que apresentou quadro de pneumonia pelo *R. equi* (7). Os humanos infectados por esse patógeno oportunista incomum possuem algum comprometimento da imunidade celular (síndrome da imunodeficiência adquirida, uso de terapia imunossupressora, doenças malignas, alcoolismo crônico ou transplante) e uma história pregressa de contato com animais em fazendas, solos contaminados ou esterco de origem animal (2-3).

A transmissão do microorganismo nos humanos dá-se por via inalatória ou transcutânea. A transmissão transcutânea parece dar-se por trauma, com inoculação direta do microorganismo (3).

Foram diagnosticados quatro casos em crianças, sendo que apenas duas possuíam algum tipo de imunodeficiência (3). Os dois casos relatados de crianças com rodococose sem imunossupressão, foram decorrentes de trauma (transmissão transcutânea). Uma delas estava com endoftalmite acompanhada de laceração da córnea, devido a trauma com ponta de uma sombrinha. A outra estava com uma ferida aberta no joelho em decorrência de uma queda (3).

Há uma relação entre infecção pulmonar por *Rhodococcus equi* e presença de malacoplasia pulmonar, que pode ser detectada histologicamente (7).

Biologia

O gênero *Rhodococcus* pertence ao mesmo grupo filogenético do *Caseobacter*, *Corynebacterium*, *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Aurantiaca*, descrito como *Nocardioform actinomycete*. É composto por bactérias

gram-positivas, aeróbias e catalase-positivas (1).

O *Rhodococcus equi* é um microorganismo pleomórfico, com variações de apresentação: desde formas cocóides (mais comuns) a formas curvadas e longas. Formas ovais ou cocóides são vistas em esfregaços de pus e nas culturas em meio sólido, enquanto as formas mais longas são vistas nas culturas em caldos (9).

Nos esfregaços, as células mostram-se agrupadas e lembram as letras L e V ou letras chinesas. Esfregaços de cultura em meio líquido, algumas vezes, mostram organismos filamentosos com dilatação terminal.

Há um consenso mundial de que *R. equi* é um gram-positivo, embora formas gram-negativas possam ser vistas, especialmente, em culturas velhas.

O *R. equi* mostra-se ácido-resistente em culturas pela técnica de Ziehl-Neelsen. A idade das culturas, o meio em que cada bactéria cresce e a técnica de coloração são importantes. As formas ácido-resistentes são observadas depois de 48 horas de incubação.

Nas preparações em que se utilizou tinta da Índia, foram observadas bactérias capsuladas. A microscopia eletrônica mostrou cápsula laminar polissacarídica, corada com vermelho rutênio. O *Rhodococcus equi* não possui flagelos, mas já foram detectadas fímbrias. Não há formação de esporos.

Composição da parede celular

Nas preparações da parede celular de *R. equi* (NCTC 1621) foram encontradas grandes quantidades de arabinose e galactose, um pouco de manose, mas não ramnose (análise cromatográfica de digeridos do organismo em ácido sulfúrico). Glicosamina e uma não conhecida hexosamina, identificada como 3-O-lactil glicosamina ou ácido murâmico, foram detectadas, mas não galactosamina. Alanina, ácido glutâmico e ácido D, L diaminopimélico

A rodococose teve o primeiro relato em humanos em 1967.

Era um paciente portador de hepatite crônica em uso de corticosteróides, que apresentou quadro de pneumonia pelo *R. equi*

foram encontrados em grandes quantidades, mas ácido aspártico, lisina, serina e glicina não foram detectados. Há presença de pequena quantidade de glicose, mas não ribose ou manose na parede celular de *R. equi*. Esses resultados indicam que a bactéria tem parede celular quimio tipo IV (cepa NCTC 1621), com características das espécies *Corynebacterium spp*, *Nocardia spp* e *Mycobacterium spp* (9).

A parede celular de *R. equi* contém ácido micólico e ácido 2-alquila-do ramificado-3-hidroxi de cadeia longa, encontrados só em bactérias com parede celular quimio tipo IV (9).

Uma pequena amostra de cromatogramas revelou o lipídio LCN-A (um lipídio típico de *Nocardia*), que é similar em valor aos encontrados no gênero *Rhodococcus*, mas diferente daqueles encontrados em outras corinebactérias.

Os principais tipos de lipídios polares nas bactérias são fosfolipídios e glicolípides. Os produtos da hidrólise ácida de lipídeos solúveis do *R. equi* são glicerol, manose, inositol, glicose e arabinose e os principais produtos da desacilação foram identificados como glicerilfosforilinositol dimanosado, glicerilfosforilinositol, glicerol e glicose. Uma pequena faixa cromatográfica de ácidos graxos fosfolipídicos metilados mostrou que eles não eram hidroxilados. A cromatografia gasosa e líquida revelou que a porcentagem de ácidos graxos saturados foi 33,1%. Há grandes quantidades de cardiolipina, quantidades moderadas de fosfatidil etanolamina, fosfatidil inositol manosados e menores quantidades de fosfatidil glicerol e fosfatidil inositol nas análises de fosfolípides do *R. equi*. Não existem relatos na literatura a respeito de lipídios polares. Os isolados de *R. equi* produziram pigmentos descritos como carotenóides (9).

Habitat

O *Rhodococcus equi* pode ser isolado em solos de jardins, pastos, rios,

trato intestinal e fezes de algumas espécies animais. É um suposto saprófita habitante desse meio. Dessa maneira, permanece alguma dúvida se a *R. equi* é normalmente um habitante do solo ou se ele está presente e sobrevive no solo que tenha previamente sido contaminado por fezes de animais (9).

Requerimentos nutricionais

O *Rhodococcus equi* cresce em ágar simples. Alguns crescimentos ocorrem em ágar MacConkey e crescimento escasso, em ágar asparagine. O *R. equi* cresce bem em telorito de potássio na concentração de 1:500, em média. O crescimento é facilitado com a adição de dextrose ao meio base. Entretanto, o efeito estimulatório da glicose ocorre com a utilização de pequenas quantidades de carboidratos, associadas ao metabolismo da glicose a acetato. Cresce bem (sem cromogênese) em meio contendo sulfato de amônia como fonte de nitrogênio e acetato, assim como carbono e energia e em meio M3, no qual o nitrato de potássio é a fonte de nitrogênio e o propionato a fonte de carbono e energia (9).

Morfologia das colônias

- Placa com ágar: em meio semi-sólido verifica-se a formação de colônias irregulares, arredondadas, com borda cremosa medindo de 1 a 3 mm de diâmetro, depois de 24 a 48 horas de incubação aeróbica, a 37° C. Colônias molhadas e viscosas tornam-se rosas ou vermelhas. Os termos mucóide, suculenta, viscosa, colônias em gotas de água, coalescente, cremosa e brilhante são utilizados para descrever a morfologia das colônias. O pigmento das colônias é descrito como rosa, marrom-claro, rosa-salmão, vermelhotijolo. Há a descrição de colônias ásperas (irregulares), secas, de cor cinza, que com o tempo desenvolvem pigmento amarelado.

Sob maiores circunstâncias, a bactéria não é considerada patogênica para humanos, mas em pessoas imunocomprometidas, pode ser fatal.

- Meio com batata: há crescimento vigoroso neste meio, produzindo inicialmente, um pigmento rosa pálido, que torna-se intensamente vermelho amarelado. Algumas cepas produzem colônias cremosas e outras secas e enrugadas. O crescimento nesse meio pode ser moderado ou insuficiente, e as características das colônias podem variar.

- No meio líquido, as colônias mostram crescimento granular vigoroso na superfície do caldo e delicadas e difusas turvações na profundidade, formando um pesado depósito depois de quatro a cinco dias. Podem ocorrer variações nos achados, dependendo da composição dos caldos usados (9).

Características metabólicas e bioquímicas

O *Rhodococcus equi* cresce sob ampla variação de temperatura, variando de 10 a 40°C. É um aeróbio estrito e necessita de atmosfera contendo mais de 40% de dióxido de carbono.

Em relação à atividade proteolítica, todas as cepas do *Rhodococcus equi* mostram-se catalase positivas. Não há atividade hemolítica e nem liquefação de gelatina. Cresce em soro coagulado sem liquefação, aumentando sua pigmentação.

Não há produção de indol, nem de citocromo C oxidase. Há relatos de que a cepa tipo NCTC 1621 foi oxidase positiva.

A capacidade em hidrolisar uréia, ou reduzir nitrato, é variável. Seria de interesse saber se as cepas que não reduzem nitrato crescem em meio contendo nitrogênio inorgânico como fonte de nitrogênio.

Os testes de produção de amônia e arginina diidrolase, e de utilização de citrato, vermelho metil e Voges-Proskauer são negativos.

O uso de ágar acetato ou papéis de acetato nas amostras está associado à produção de ácido sulfídrico. Em vista

das diferentes sensibilidades aos diversos métodos em detectar produção de ácido sulfídrico, fica difícil estabelecer se há ou não variação nas cepas de *Rhodococcus equi*.

As habilidades em hidrolisar uréia e hipurato são variáveis.

Não há fermentação de glicose, galactose, frutose, manose, lactose, maltose, manitol, sorbitol, glicerina, sacarose, rafinose, adonitol, eritritol, ramnose, inulina, dextrina ou salicilina. A cepa tipo NCTC 1621 fermentou glicose, bem como produziu ácido a partir da oxidação da glicose.

Quanto ao teste com leite de tornassol, a descrição mais comum é que o *Rhodococcus equi* não produz sua mudança, porém, já foram descritas as seguintes alterações no leite de tornassol: alcalinização, espessamento lento e gradual, clareamento, acidificação, peptonização e coagulação.

Na literatura há considerável variação nas descrições dadas aos isolados do *Rhodococcus equi*, desde a morfologia da colônia até o comportamento em testes bioquímicos comumente utilizados (9).

Patogenia

Na última década, considerável progresso tem sido feito no entendimento da patogênese da doença por *R. equi*. Muitos aspectos têm sido examinados, tanto *in vitro*, como *in vivo*. Sob maiores circunstâncias, a bactéria não é considerada patogênica para humanos, mas em pessoas imunocomprometidas pode ser fatal. Depois da inalação, nos alvéolos pulmonares, bactérias morfológicamente intactas são comumente vistas dentro dos macrófagos e células gigantes, mas bactérias nunca estão presentes nas células do epitélio pulmonar.

Enzimas lisossômicas e radicais livres do oxigênio, liberados de neutrófilos e macrófagos intactos ou degenerados,

podem ser os responsáveis pela maior parte da destruição tecidual associada às lesões do *R. equi* (8).

Interação com fagócitos

- Neutrófilos: a lesão pulmonar típica associada com *R. equi* é broncopneumonia piogranulomatosa com abscedação, na qual ocorre infiltração neutrofílica típica.

- Macrófagos: o *R. equi* adere-se aos macrófagos *in vitro* e isso requer o complemento do hospedeiro (CR3-CD11b,CD18). A expressão de CR3 em uma linhagem de fibroblastos está correlacionada à aderência bacteriana (16). As bactérias ficam viáveis dentro dos macrófagos quatro horas depois da infecção como tem sido demonstrado por pesquisadores. Esse fato parece dever-se à alteração do processo de maturação do fagossomo como nos microorganismos intracelulares *Mycobacterium spp*, *Nocardia asteroides* e *Legionella pneumophila*. Interessante é que a opsonização de *R. equi* com anticorpos está associada ao aumento na fusão de fagolisossomos. O tempo de replicação dentro de macrófagos não ativados vai de seis a oito horas. Cepas avirulentas não replicam *in vitro*. A bactéria mostra ser tóxica para os macrófagos e muitas células são irreversivelmente lesadas. Especula-se que a degranulação não específica de lisossomos, concomitantemente com a liberação de conteúdo lisossomal dentro do citosol celular, pode resultar em redução da viabilidade macrofágica (20).

Dentre os fatores de virulência, destacam-se os antígenos de 15 a 17 KDa, denominados VapA, diretamente ligados à patogenicidade do agente, às exoenzimas colesterol oxidase e fosfolipase C (fatores equi) e aos polissacarídeos capsulares e ácidos micólicos da parede celular (12).

O polissacarídeo capsular interfere na capacidade de os leucócitos fagocitar a bactéria. Existe intensa he-

terogenicidade nos antígenos capsulares (sorotipos 1-27) entre cepas de *R. equi*, sendo o sorotipo 1, o mais prevalente no mundo. Não há relação entre um sorotipo e o local de origem da cepa. Estudo recente demonstrou que um sorotipo capsular não está diretamente relacionado à virulência e tanto isolados avirulentos, como virulentos, mostraram ter o mesmo sorotipo (15).

O colesterol oxidase é um produto importante para o *R. equi*. A ação combinada dos fatores equi pode conferir atividade membranolítica, mas seu papel preciso na virulência não está definido. Tanto isolados virulentos, como avirulentos, secretam essa proteína.

O ácido micólico contendo glicolípides na parede celular de *R. equi* é capaz de promover a formação de mais granulomas e aumentar sua virulência. Além disso, a inoculação intravenosa de glicolípides purificados mostrou resultados semelhantes (12).

Tem sido observado que muitos isolados de eqüinos expressam proteínas 15-KDa e 17,5-KDa, que não são encontradas em cepas não patogênicas (ATCC 6939). Além disso, observou-se que o soro de potros infectados naturalmente reagia com proteínas desse peso molecular, enquanto o soro de potros sadios, não (15). Foi observado que, associado a esses antígenos existe um grande plasmídeo de 85 KDa. Estudos posteriores mostram que cepas que perdem o plasmídeo por passagem repetidas na cultura não mais expressam esses antígenos e tornam-se avirulentas (21). O gene Vap A codifica os antígenos 15 e 17,5 KDa. Ele foi clonado e sua localização confirmada no plasmídeo. No presente, está incerto se o Vap A é verdadeiramente fator de virulência.

Estudos recentes em ratos têm demonstrado que a replicação bacteriana e a formação de granuloma *in vivo* estão correlacionadas à presença de

No momento, não é claro se existe determinante de superfície espécie-específicos ou se, simplesmente, o status severamente imunocomprometido da maioria das pessoas infectadas, possibilita que os organismos relativamente avirulentos suportem e produzam a doença.

plasmídeo (12). Parece que a replicação intramacrofágica dá-se somente com cepas plasmídeo positivas. A importância do plasmídeo em infecções humanas é bem menos definida e parece que existe maior diversidade em seu tamanho e produtos gênicos.

Foi relatada que a resistência à antibióticos betalactâmicos está ligada à virulência. O mecanismo ainda é incerto e os organismos não exibem atividade de betalactamase, nem têm suas proteínas de ligação à penicilina (PLPs) diferentes de organismos susceptíveis. As cepas resistentes possuem estruturas na superfície celular que lembram a cauda de um bacteriófago, não vistas em cepas susceptíveis. Além disso, partículas tipo bacteriófago (PLP) foram detectadas em todas as cepas com estruturas de superfície (17). Maiores estudos são necessários para identificar a natureza da matéria de superfície nessas cepas (17). Estudos também demonstram que duas cepas (ATCC 33701, ATCC 33705) são resistentes aos betalactâmicos, exibem estruturas de superfície, produzem PLP e causam infecção crônica em ratos gnotobióticos. Entretanto, essas duas cepas também carregam um grande plasmídeo e produzem VapA. No momento, não é claro se existem determinante de superfície espécie-específicos ou se, simplesmente, o status severamente imunocomprometido da maioria das pessoas infectadas, possibilita que os organismos relativamente avirulentos suportem e produzam a doença.

Imunologia

Há pelo menos três níveis de virulência para o *R. equi*: com antígenos de 15.000 a 17.000 MW e um plasmídeo virulento de 80-95 KDa, que causa pneumonia supurativa em potros; intermediária, contendo antígenos de 20.000MW e um plasmídeo virulento de 69-100 KDa, e avirulência não contendo

do antígenos, nem plasmídeos virulentos associados (13). Em humanos, a maioria dos isolados de pacientes HIV positivo é virulenta ou de virulência intermediária, e a maioria dos isolados de pacientes imunocomprometidos sem AIDS é avirulenta. A contribuição relativa da imunidade celular e humoral para resistência contra infecções por *R. equi* permanece obscura e paradoxal. A transferência passiva de plasma eqüino hiperimune demonstrou efeito protetor em potros e diminuição da incidência e severidade da pneumonia em fazendas onde a infecção era endêmica. Entretanto, a vacinação de potros e éguas com proteínas virulentas de *R. equi* não protege potros (13). Por outro lado, tem-se mostrado que a imunidade celular é crucial na defesa do hospedeiro em ratos. Os *R. equi* virulentos vivos, mais do que mortos ou avirulentos, induzem imunidade protetora em ratos, e estudos, usando anticorpos monoclonais em ratos transgênicos, indicam a participação de linfócito CD4 na eliminação da bactéria. O mecanismo para a imunidade que medeia a resistência durante a infecção primária permanece não resolvido. Na tentativa de elucidá-lo, foram feitas inoculações de doses subletais de *R. equi* em ratos e avaliadas as respostas (13). Os títulos de INF- α e TNF- α aumentaram no baço e no fígado de ratos infectados com microorganismos virulentos até o quarto dia, de acordo com o aumento do número de bactérias, e depois diminuíram. Níveis mínimos de INF- α e TNF- α foram detectados no sangue e no pulmão de ratos infectados com cepas avirulentas. Nem IL-4 e IL-10 foram detectados no sangue e pulmão dos ratos infectados em várias cepas testadas de *R. equi*. A neutralização de TNF e INF- α *in vivo* com mAc, claramente, indica o papel essencial das citocinas no controle e sobrevivência nas infecções com *R. equi* virulentos, mas não afeta os avirulentos.

Isso mostra que as citocinas foram produzidas pelo estímulo microbiano e que o TNF é necessário precocemente para reter a replicação da bactéria dentro dos órgãos (13). A depleção de TNF *in vivo* por um anticorpo anti-TNF leva a um curso letal em infecções por *R. equi* virulentos, diferente do observado por Nordmann *et al.* (19), que mostra somente a inibição da capacidade de exterminar o invasor. A secreção de INF- α é essencial para a ação imune eficiente, visto que o uso de mAc anti INF- α leva à uma falha na limpeza pulmonar e resulta no desenvolvimento de granulomas pulmonares. A ativação macrofágica, nesse caso, é a chave da resposta imune protetora, já que os *R. equi* virulentos possuem habilidade para sobreviver e multiplicar-se em macrófagos. O macrófago infectado aumenta em muito sua produção de TNF, ficando ativado — um passo crítico na primeira linha de defesa contra tais organismos. Estudos mostram que a efetividade em destruir o *R. equi* parece ser uma resposta tipo Th1 e que INF- α é um mediador primário desse evento (18). Em resumo, a TNF- α e a INF- α são citocinas críticas que oferecem proteção contra infecções primárias por organismos virulentos e intermediariamente virulentos, e não para avirulentos (13).

Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da rodococose têm início insidioso e são: pneumonia cavitária crônica com derrame pleural; abscessos renal, hepático, cerebral, retroperitoneal; artrite séptica; osteomielite; bacteremia e meningite (11).

As manifestações clínicas da rodococose podem ser:

- pulmonares: o pulmão é o órgão mais comumente afetado pelo *R. equi*, o que pode ser explicado pela forma mais freqüente de transmissão, a inalatória (1-3). Usualmente, os pacientes com

acometimento pulmonar desenvolvem febre com duração de vários dias a semanas, além de dispnéia, tosse produtiva, dor torácica, mal-estar, fadiga, anorexia, emagrecimento, hemoptise (1-6). Os sintomas podem durar dias ou semanas (3). As lesões são geralmente mais extensas no pulmão direito que no esquerdo (8).

- extrapulmonares o *R. equi* pode infectar feridas, bem como disseminar-se de um grande foco de infecção, por exemplo, um abscesso no pulmão. As manifestações de disseminação extrapulmonares, fruto de bacteremia, têm sido descritas como meningite e abscessos cutâneo, cerebral, ósseo, etc. A ulceração intestinal e a linfadenite vêm juntas, dependendo da intensidade da infecção intestinal, e são responsáveis pelo quadro de colite ulcerativa (1). O quadro intestinal é raro sem pneumonia e deve-se à ingestão de grandes quantidades de escarro contaminado. Origina-se nas placas de Peyer que ficam ulceradas e destruídas. Os sítios extrapulmonares de infecção, tais como, os nódulos subcutâneos, artrite séptica, serosite e, raramente, linfangite cutânea ulcerativa, são causados pelo *Rhodococcus equi*, e representam focos secundários de uma infecção respiratória primária (3). A sintomatologia é específica do órgão de localização do foco infeccioso.

O relato do exame clínico de pacientes brasileiros com rodococose, descritos no Rio Grande do Sul, ilustra as manifestações dessa infecção: 1) Paciente de 33 anos, HIV positivo há três anos, queixava-se de dor ventilatório-dependente no hemitórax esquerdo, tosse e expectoração purulenta, fétida, com raias de sangue. Tinha náuseas, vômitos e diarréias ocasionais. O exame físico mostrou emagrecimento acentuado, febre de 38° C, candidose oral, diminuição dos sons respiratórios no terço superior do hemitórax esquerdo. 2) Paciente de 22 anos, brasileira, HIV negativo,

As principais manifestações clínicas da rodococose têm início insidioso e são: pneumonia cavitária crônica com derrame pleural; abscessos renal, hepático, cerebral, retroperitoneal; artrite séptica, osteomielite; bacteremia, meningite.

portadora de doença de Goodpasture e insuficiência renal crônica apresentava febre de 38,6^o C, tosse com escassa expectoração, episódios de escarro hemoptóico, mialgia, fadiga e sudorese noturna. Ao exame, encontrava-se taquipnéica, taquicárdica, febril e com candidose oral (6).

Em estudo retrospectivo, com duração de nove anos, realizado em hospitais da Espanha até 1998, dos 19.374

casos de pacientes HIV positivos diagnosticados, 67 tinham infecção causada por *Rhodococcus equi*. A contagem de linfócitos CD4 era sempre muito baixa, indicando que a rodococose acomete pacientes com avançada imunossupressão.

A Tabela 1 mostra a relação dos sintomas nesses 67 pacientes e a Tabela 2 ilustra o acometimento das estruturas pelo *Rhodococcus equi* (4).

TABELA 1 — Sintomas atribuídos à infecção pelo *Rhodococcus equi*

Sintomas	Número de pacientes (%)
Febre	61 (91,0)
Tosse	59 (88,1)
Expectoração	57 (85,1)
Dor torácica	30 (44,8)
Hemoptise	21 (31,3)
Dispnéia	20 (29,8)
Astenia	17 (25,4)
Perda de peso	16 (23,9)
Anorexia	12 (17,9)
Diarréia	4 (6,0)
Cefaléia	2 (3,0)
Tumor	2 (3,0)
Disartria	1 (1,5)

Fonte: TORTOSA; ARRIZABALAGA J. *et al.* Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients. *Chest*, 123 (6). 2003

TABELA 2 — Localização da infecção pelo *Rhodococcus equi*

Estruturas acometidas	Número de pacientes (%)
Pulmão	64 (95,5)
Pleura	10 (14,9)
Pele e mucosas	3 (4,5)
Mediastino	1 (1,5)
Tireóide	1 (1,5)
Fígado	1 (1,5)
Coração	1 (1,5)
Sangue	40 (59,8)
Sistema nervoso central	3 (4,5)

Fonte: TORTOSA; ARRIZABALAGA J. *et al.* Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients. *Chest*, 123 (6). 2003

Diagnóstico

O diagnóstico clínico é imprescindível. O paciente deve ser interrogado sobre o contato prévio com animais em fazendas (principalmente cavalos), adubos ou solos contaminados. O comprometimento da imunidade celular deve ser investigado por meio de doenças com: síndrome da imunodeficiência adquirida, uso de terapia imunossupressora, doenças malignas, alcoolismo crônico, transplante, dentre outras.

Exames de imagem

A radiografia de tórax evidencia infiltrado pulmonar unilateral, de progressão lenta por dois a três meses, podendo envolver vários lobos e formar cavidades. As anormalidades radiográficas típicas nos estágios iniciais são: infiltrados pulmonares com lesões opacas comumente localizadas nos lobos pulmonares superiores. As lesões variam em tamanho, desde nódulos de apenas 2 cm até lesões grandes, envolvendo um lobo pulmonar. Se não for providenciado tratamento ou se feito de forma inadequada, as lesões persistem, aumentando de tamanho e, em 2 a 4 semanas, desenvolvem, tipicamente, em seu interior cavidades com nível hidroaéreo. E complicam-se, frequentemente, com derrame pleural e empiema (1,3,5).

No estudo retrospectivo referido anteriormente, realizado em hospitais da Espanha, dos 67 pacientes com rodococose analisados, 65 (97%) mostravam anormalidades radiológicas. Infiltrados pulmonares foram observados em todos eles e cavitações, observadas em 45 pacientes. Havia envolvimento multilobar em 13 pacientes, derrame pleural em 11, linfadenopatia mediastinal em dois pacientes. O lobo superior direito estava acometido em 20 pacientes, o lobo médio em cinco, o lobo inferior em 19, o lobo superior esquerdo em 21 e o lobo inferior em 18 pacientes (4).

Determinação do agente etiológico

A investigação diagnóstica de lesão cavitária no paciente HIV positivo consiste na pesquisa de bactérias, fungos e micobactérias, mediante exame direto, cultura de escarro, e hemocultura (5).

A realização de exames invasivos, como a broncoscopia com lavado broncoalveolar, a biópsia transbrônquica ou a aspiração transparietal, pode tornar-se necessária (5).

A punção transcutânea aspirativa é o principal exame diagnóstico, pois é um método barato, bem tolerado pelos pacientes e de rápida execução e recuperação (6).

A Tabela 3 do estudo retrospectivo espanhol de 1998 relaciona a eficácia dos exames solicitados com a presença de *R. equi* (4).

O material clínico utilizado deve ser colhido por profissional experiente. As secreções purulentas e os fragmentos de tecido são especialmente fidedignos para o isolamento das colônias (11).

O aspecto micromorfológico e tintorial do *Rhodococcus equi* é de cocobacilos gram-positivos agrupados, levemente ácido-resistentes no interior de vários histiócitos (6). Quando há formação de grãos, os elementos bacterianos podem ser vistos na hematoxilina e na eosina (11).

Isolamento e morfologia das colônias

O *R. equi* cresce em meios de rotina não seletivos e de ágar sangue em tripsecaseína de soja, preferencialmente, com infuso de cérebro e coração (1,11). Não há crescimento na maioria das classes de ágar MacConkey. Os meios devem ser incubados em meio aeróbico, na temperatura de 37° C. Com 24 horas de incubação, surgem colônias de 1 a 2 mm de diâmetro. Com 48 horas, as colônias apresentam as seguintes

O paciente deve ser interrogado sobre o contato prévio com animais em fazendas (principalmente cavalos), adubos ou solos contaminados. O comprometimento da imunidade celular deve ser investigado...

TABELA 3 – Presença de *Rhodococcus equi* em material clínico examinado

Amostras	Número (%)
Saliva	35 (52,2)
Cultura de sangue	34 (50,7)
Broncoscopia (total)	21 (31,3)
Aspirado brônquico	12 (17,9)
Aspiração por agulha fina	12 (17,9)
Líquido pleural	6 (9,0)
Cultura de tecido	4 (6,0)
Fezes	2 (3,0)
Perfuração transtraqueal	1 (1,5)
Drenagem de abscesso	1 (1,5)
BAL	12 (17,9)
Broncoscopia com escova	5 (7,5)

Fonte: TORTOSA; ARRIZABALAGA *et al.* Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients. *Chest*; 123 (6), 2003

O número total de amostras positivas foi > 67, porque, em alguns pacientes, o *R. equi* foi isolado em várias oportunidades.

características: ovais, lisas, semitransparentes, brilhantes, coalescentes, mucóides, semelhantes em aparência à lágrimas. As colônias variam em tamanho de 2 a 4 mm, entretanto, colônias coalescentes podem se mostrar maiores (1). A clássica colônia coalescente viscoso-mucóide é o tipo predominante, mas formas menos mucóides podem também ser vistas. Pequena proporção de colônias, de 1 mm ou menos, não mucóides, podem estar presentes. As culturas de *R. equi* apresentam um cheiro característico.

A produção de pigmentos é raramente documentada em culturas com menos de quatro dias. Não se deve esperar que as clássicas colônias pigmentadas de rosa ou vermelho (pigmento vermelho cocci) surjam imediatamente no isolado. Depois de quatro a sete dias de cultivo, as colônias podem desenvolver delicada sombra rosa-salmão, entretanto, podem estar sem pigmentação ou aparecer levemente amareladas. A melhor descrição de pigmentação das colônias no ágar sangue seria a cor castanho-amarelada clara (1).

Características bioquímicas de identificação

Características que podem ser usadas na rotina nos laboratórios de clínica microbiológica para identificar o *R. equi* são mostradas na tabela 4 (1).

Histopatologia

As lesões pulmonares causadas por *R. equi* são granulomatosas e contêm material caseoso espesso em seu interior. Numerosos neutrófilos e macrófagos estão presentes por toda área necrótica. Essas células são freqüentemente observadas com bactérias intactas em seu interior (8). O exame histopatológico revela múltiplos abscessos, fibrose intersticial marcada e exsudato fibrinoso (11).

Análise genética

Muitas vezes, as características das colônias, a morfologia celular e a reação à coloração com ácido diferem entre isolados de *R. equi*. Embora o API (Sistema de identificação multisubstrato de Coryne – bio Meneux), um *kit*

TABELA 4 – Características bioquímicas para identificação do *Rhodococcus equi*

Características	Reação	% Positiva
Catalase	+	100
Citocromo C oxidase	-	1-5
Fermentação de carboidratos	-	100
Fermentação alcoólica	-	100
Hidrólise gelatina	-	100
Indole	-	100
H ₂ S	variável	32-62
Urease	+	95
Redução de nitrato	+	88
Fatores equi *	+	100
Lipase	+	100
Fosfatase	+	100

Fonte: PRESCOTT. *Rhodococcus equi*: na animal and human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 4:20-34, Jan. 1991.

Fatores equi: exoenzimas produzidas pelo *Rhodococcus equi*: colesterol oxidase e fosfolipase C (4) H₂S – Ácido sulfídrico.

comercial largamente usado em laboratórios de microbiologia clínica, inclui o *R. equi* em seus dados, sua confiabilidade é limitada. Esses resultados inconsistentes para a bactéria resultam, frequentemente, em identificação errônea, quando o *R. equi* é confundido com outras espécies de *Rhodococcus* ou mesmo corinebactérias ou outros actinomicetos. A identificação apurada dos isolados de *Rhodococcus* em nível de espécie é possível com base em propriedades quimiotaxonômicas. Entretanto, essas técnicas são excessivamente trabalhosas, demoradas e caras para uso rotineiro em laboratórios de clínicas microbiológicas para identificação bioquímica dos isolados (14). Com a recente identificação do gene choE, um locus cromossômico ligado ao colesterol oxidase, foram feitas diversas análises mutacionais que indicaram que o choE é o fator de lesão da membrana responsável pela reação de hemólise (tipo AMPc) sinérgica, causada pelo *R. equi* na presença de bactérias produtoras de esfingomielinase C, tais como *Listeria ivanovii*, *Bacillus cereus* e *S. aureus*. Esta reação

tipo AMPc pode ser vista como um marcador fenotípico para a identificação presuntiva rápida do *R. equi*. Existe agora um novo método PCR para a identificação rápida e específica, baseada na detecção de seqüências de choE. Esse teste diferencia com acurácia o patógeno de outros actinomicetos fortemente relacionados e reclassifica corretamente as cepas identificadas no início como *R. equi* para outras espécies (14). Classifica também como *R. equi* uma bem conhecida cepa produtora de colesterol oxidase, a *Brevibacterium sterolicum* ATCC 21387. O gene choE preenche todas as características quanto à alta especificidade e à conservação em todas as cepas estudadas, permitindo seu uso rotineiramente.

Poucos métodos moleculares rápidos têm sido desenvolvidos para a identificação do *R. equi*. Isolados de potros podem ser identificados pela detecção do antígeno vapA, com anticorpos monoclonais ou, alternativamente, pela detecção por meio de PCR de seu gene, que está presente em um plasmídio de 85 KDa. Entretanto, esse plasmídio não está presente em todas

as cepas de humanos e potros, limitando a utilidade da identificação vapA-baseada. Outro método molecular baseado em PCR tem sido usado para amplificar um segmento cromossômico de função não conhecida, mas sua validade foi avaliada só com pequeno número de cepas. Um método que utiliza PCR-RFLP, objetivando proteína de 65 KDa e, primariamente, planejado para a identificação de micobactéria, discrimina cepas de *R. equi*. Entretanto, essa identificação é demorada e trabalhosa (14).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da lesão cavitária no paciente imunossuprimido é de difícil realização, quando consideramos apenas seu quadro clínico e a imagem radiológica. A grande variedade de etiologias e a complexidade terapêutica, que implicam em algumas dessas causas, contra-indicam o tratamento empírico. As informações a respeito do nível de imunidade do paciente orientam a investigação de acordo com a frequência das patologias em cada fase (5). Na presença de imunodepressão leve, a tuberculose

pulmonar é a patologia mais comum, seguida por pneumonia bacteriana, abscesso pulmonar e, raramente, carcinoma broncogênico. Na imunodepressão moderada a grave, as etiologias prováveis tornam-se numerosas, sendo as principais a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, pneumonia bacteriana, pneumonia por *Rhodococcus equi*, *MM. Kansasili* e aspergilose pulmonar invasiva (5).

A alta prevalência de tuberculose em nosso meio faz com que infecções crônicas causadas por actinomicetos aeróbios (nocardiose, rodococose) não sejam reconhecidas clinicamente ou sejam diagnosticadas equivocadamente no laboratório, em decorrência da ácido-resistência em comum com as micobactérias (6). A rodococose, a tuberculose e a nocardiose se assemelham também clínica e radiologicamente. A *actinomyces israeli*, agente causador da actinomicetose, produz quadro clínico semelhante, mas, no entanto, não se mostra ácido-resistente pela técnica de Ziehl-Neelsen (11).

Os *Nocardia asteróides* e os *Rhodococcus equi* possuem tendência de

TABELA 5 – Diferenças micromorfológicas e tintoriais entre tuberculose e actinomicetoses

Diferenças	Tuberculose	Nocardiose	Rodococose	Actinomicose
Morfológicas				
Cocos	-	-	+	-
Bacilos	+	-	+	-
Filamentos	-	+	-	+
Grânulos	-	-	-	+
Histoquímicas				
Gram	Neutro	+	+	+
Ácido-resistência	+	Variável	Variável	-
Grocott	+	+	+	+
Reação tecidual				
Granuloma	+	-	+	-
Abscesso	-	+	+	+

Fonte: SEVERO; LONDERO; Actinomicetoses. In: VERONESI; FOCACCIA (Ed.). *Tratado de Infec-tologia*. Editora Atheneu. 2. ed. 2002, v. 2.

disseminar-se para outros órgãos com formação de abscessos. Raramente há disseminação do *Actinomyces israelii* por via hematogênica (11).

A Tabela 5 mostra as diferenças micromorfológicas e tintoriais entre rodococose, tuberculose, nocardiose e actinomicetose (11). Como o *Rhodococcus equi* é cocobacilo gram-positivo, fracamente ácido-resistente, pode ser confundido com diferóides. Por isso, é comum ser considerado uma contaminação e não valorizado em cultivo como agente infeccioso (6).

Tratamento

Por ser o *Rhodococcus equi* um parasita intracelular, seu tratamento requer, geralmente, o uso de drogas com bom nível de difusão tecidual (1). O *Rhodococcus equi* costuma responder a vários antimicrobianos, especialmente os lipofílicos, por penetrar nos macrófagos e neutrófilos nos quais se encontra o microorganismo (4).

O sucesso do tratamento depende do diagnóstico precoce preciso e do uso de drogas antimicrobianas que correspondam à sensibilidade *in vitro* do *R. equi*. Nesse mister, o *Rhodococcus* tem se revelado susceptível a amplo número de antimicrobianos, como: imipenem, eritromicina, rifampicina, vancomicina, aminoglicosídeos e quinolonas de última geração (3). Durante o tratamento da rodococose, tem sido observada resistência aos β -lactâmicos. Esses antibióticos, portanto, devem ser evitados ou utilizados apenas em combinação com outros antibióticos (1).

A peculiar patogenicidade da infecção pelo *Rhodococcus equi* determina seu tratamento. Dada a alta frequência de bacteremia e a alta concentração de bactérias, é mais apropriado indicar uma combinação de antibióticos com efeitos bactericidas, tais como, imipenem plus, vancomicina ou *imipenem plus* teicoplanina. Antibióticos lipofílicos com boa penetração

TABELA 6 – Suscetibilidade antimicrobiana do *Rhodococcus equi* em estudo com 67 pacientes

Antibióticos	N° sensíveis / n° testados	Sensibilidade (%)
Vancomicina	60 / 60	100
Amicacina	22 / 22	100
Rifampicina	47 / 48	97,9
Imipenem	41 / 42	97,6
Ciprofloxacina	47 / 50	94
Eritromicina	53 / 58	91,4
Gentamicina	40 / 47	85,1
Tetraciclina	15 / 22	68,2
Clorafenicol	12 / 18	66,7
Clotrimazol	17 / 38	44,7
Cefotaxime	13 / 32	40,6
Amoxicilina-clavulanato	12 / 33	36,4
Clindamicina	6 / 33	18,2
Ampicilina	7 / 41	17,1
Penicilina	2 / 40	5

Fonte: TORTOSA; ARRIZABALAGA *et al.* Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients. *Chest*, 123 (6), 2003.

intracelular devem ser administrados e combinações levando em base macrolídios e a rifampicina têm sido comprovadas como ótimas. A azitromicina mostrou ser uma droga apropriada para o tratamento dessa infecção, em combinação com outras drogas, pelo fato de alcançar altos níveis teciduais.

A drenagem de abscessos deve ser realizada quando possível. Entretanto, a ressecção cirúrgica deve ser limitada àqueles pacientes que não respondem ao tratamento medicamentoso (4).

A resposta à terapia deve ser monitorada com radiografias de tórax, e, após o tratamento, deve ser realizada ausculta pulmonar por sete dias, com acompanhamento da temperatura corpórea e, se possível, com avaliação bacteriológica do aspirado traqueal. Além da antibioticoterapia, está indicada a ressecção cirúrgica do tecido necrótico, a drenagem de lesões supurativas e o controle dos fatores predisponentes (6). A duração da terapia varia de quatro a nove semanas e, usualmente, culmina em completa resolução das lesões.

TABELA 7 – Suscetibilidade do *Rhodococcus equi* aos antimicrobianos

Droga	Mic (µg/ml)		Série relatada
	50%	%	
Amicacina	≤ 1	2,0	≤ 1-4
Ampicilina	4	4,0	0,12-16
Cefalotina	32	> 64,0	1->64
Cefalotina	12,5	12,5	12,5
Clorafenicol	16	16,0	1,6-50
Ciprofloxacina	1,0	1,0	
Clindamicina	2	2,0	2-4
Doxicilina	3,1	3,1	1,6-12,5
Eritromicina	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25-1
Gentamicina	≤ 0,25	0,5	≤ 0,25-8
Lincomicina	1,6	3,2	1,6-3,2
Kanamicina	4,0	8,0	2-16
Meticilina	> 16,0	> 16,0	0,25->100
Neomicina	≤ 0,2	≤ 0,2	
Penicilina G	2,0	> 4,0	0,12-64
Rifampicina	0,06	0,06	0,008-0,25
Spectinomomicina	6,3	12,5	6,3-12,5
Streptomomicina	3,1	3,1	<0,2-12,5
Tetraciclina	2,0	4,0	0,4-25
Tobramicina	0,5	1,0	0,5-2
Sulfametoxazoltrimetopim	8/152	32/608	≤0,5/9,5->32/608
Vancomicina	0,5	0,5	≤ 0,25-≤1

Fonte: PRESCOTT. *Rhodococcus equi*: na animal and human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 4:20-34, Jan.1991.

MIC: concentração inibitória mínima

A tabela 6 pertence ao estudo retrospectivo já citado, realizado em hospitais espanhóis. Ela mostra a suscetibilidade *in vitro* do *Rhodococcus equi* aos antimicrobianos. Os dados foram obtidos a partir da amostra de 67 pacientes diagnosticados com rodococose (4). A Tabela 7 mostra os antimicrobianos com os quais o *Rhodococcus equi* se apresenta mais susceptível. A análise da Tabela 7 mostra que o microorganismo é particularmente susceptível à eritromicina, clindamicina, aminoglicosídeos amicacina, gentamicina, neomicina, trobamicina, rifampicina e vancomicina. É moderadamente susceptível à penicilina G, ampicilina e tetraciclina. Mostra-se resistente à primeira e à segunda geração de cefalosporinas: cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefadroxil, cefaclor, cefuroxima (1).

Conclusão

Muito tem se aprendido nas últimas décadas sobre infecções por *R. equi* em potros, que podem se aplicar a infecções em humanos. Entretanto, algumas questões importantes sobre a doença em potros permanecem e, por isso, necessitam ser esclarecidas para melhorar o controle da doença, tanto em equinos, como em humanos. A grande incidência e a prevalência da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, os alcoólatras crônicos e o aumento do número de transplantes com necessidade de imunossupressão

prolongada vêm tornando a doença cada vez mais freqüente e relevante na clínica pneumológica. Os dados existentes hoje a respeito da prevalência e incidência da doença, mostram-se, com certeza, equivocados. Acredita-se que a doença seja bastante subnotificada e confundida com outras patologias granulomatosas. O desenvolvimento de modelo em ratos para infecção, por exemplo, com defeitos imunológicos geneticamente definidos, deve reduzir o gasto e outras dificuldades em usar potros como animais experimentais. Tais modelos também poderiam ser usados para definir importantes antígenos na imunidade humoral e o valor de anticorpos na prevenção e no tratamento da infecção, além de os antígenos de importância e a base da imunidade celular à infecção, o valor mais claro do interferon gama, o fator de necrose tumoral alfa e outras linfocinas no tratamento da infecção e a otimização do uso de antimicrobianos. Também, semelhantes modelos podem ser usados para comparar a virulência de diferentes cepas e relatar as diferenças de virulência dos componentes da parede celular, podendo ser útil no desenvolvimento de vacinas. O grande avanço nos testes genéticos e sorológicos vem revolucionando o diagnóstico, e, dessa forma, o conhecimento precoce da presença da enfermidade possibilita tratamento mais preciso, com melhores resultados, reduzindo significativamente a morbimortalidade da doença.

Referências

1. PRESCOTT JF. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.*, 4:20-34, Jan.1991.
2. HARVEY R.L.; Sunstrum J. C. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *RID*, 13, Jan./Feb. 1991.
3. MCGOWAN, K. L.; MANGANO, M. F. Infections with *Rhodococcus equi* in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 14:347-352, 1991.
4. TORTOSA M. T, ARRIZABALAGA, J. *et al.* Prognosis and clinical evaluation of infection caused by *Rhodococcus equi* in HIV-infected patients. *Chest*, 123(6), 2003.

5. VALERY MIBA, Barros L. A. Diagnóstico diferencial de lesão cavitária em HIV positivo. *J. Pneumologia* 23(3), maio/jun. 1997.
6. SEVERO L. C.; PETRILLO, V. F. *et al.* Infecção pulmonar por *Rhodococcus equi*: relato dos dois primeiros casos brasileiros. *J. Pneumol.*, 27(3):158-162, Maio/Jun. 2001.
7. SHIN, M. S.; COOPER, J. A.; HO, K. J. Pulmonary malacoplakia associated with *Rhodococcus equi* infection in a patient with AIDS. *Chest*, 115(3), March 1999
8. HILLIDGE C. J. Review of *corynebacterium (Rhodococcus equi)* lung abscesses in foals: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Veterinary Record*, 119:261-264, 1986.
9. BARTON, M. D.; Hughes, K. L. *Corynebacterium equi*: a review. *The Veterinary Bulletin*, 50:65-80, Feb. 1980.
10. LOPES C.A.M. and Diniz R. *Rhodococcus equi*: Um patógeno importante e pouco conhecido. *Rev. Ciênc. Bioméd. São Paulo*. 16:55-62, 1995
11. SEVERO L. C.; LONDERO, A.T. Actinomycetoses. In: VERONESI, R.; FOCACCIA, R. (Ed.). *Tratado de infectologia*. 2. ed. São Paulo: Atheneu. 2002. v. 2.
12. HONDALUS M.K. Pathogenesis and virulence of *Rhodococcus equi*. *Veterinary Microbiology*, 16;56(3-4): 257-68, Jun. 1997
13. KASUGA-AOKI, H.; TAKAI, S.; SASAKI, Y.; TSUBAKI, S.; MADARAME, H.; NAKANE, A. Tumor necrosis factor and interferon-gamma are required in host resistance against virulent *Rhodococcus equi* infection in mice: cytokine production depends on the virulence levels of *R. equi*. *Immunology*, 96(1):122-127, Jan. 1999.
14. LADRON, N.; FERNANDEZ, M.; AGUERO, J.; GONZALEZ ZORN, B.; VAZQUEZ-BOLAND, J. A.; NAVAS, J. Rapid identification of *Rhodococcus equi* by a PCR assay targeting the choE gene. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(7): 3.241-3.245, Jul. 2003.
15. TAKAI, S.; KOIKE, K.; OHBUSHI, S.; IZUMI, C.; TSUBAKI, S. Identification of 15- to 17-kilodalton antigens associated with virulent *Rhodococcus equi*. *Journal of Clinical Microbiology*, 29: 439-443, 1991.
16. NORDMANN, P., ZINZENDORF, N.; KELLER, M.; LAIR, I.; RONCO, E.; GUENOUNOU, M. Interaction of virulent and non-virulent *Rhodococcus equi* human isolates with phagocytes, fibroblast- and epithelial- derived cells. *Immunol. Med. Microbiology*. 9: 199-206, 1994.
17. NORDMANN, P.; KELLER, M.; ESPINASSE, F.; RONCO, E. Correlation between antibiotic resistance, phage-like particle presence and virulence in *Rhodococcus equi* human isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 32: 377-383, 1994.
18. KANALY, S. T.; HINES, S. A.; PALMER, G. H. Cytokine modulation alters pulmonary clearance of *Rhodococcus equi* and development of granulomatous pneumonia. *Infect Immunology*, 63: 3.037, 1995.
19. NORDMANN P.; Ronco E.; GENOUNOU, M. Involvement of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in host defense against *Rhodococcus equi*. *Journal Infect Disease*, 167: 1456, 1993.
20. HIETALA, S. K.; ARDANS, A. A. Interaction of *Rhodococcus equi* with phagocytic cells from *R. equi* exposed and non-exposed foals. *Veterinary Microbiology*, 14: 307-320, 1987.
21. TAKAI, S.; SEKIZAKI, T.; OZAWA, T.; SUGAWARA, T.; WATANABE, Y.; TSUBAKI, T. Association between a large plasmid and 15- to 17-kilodalton antigens in virulent *Rhodococcus equi*. *Infect. Immunology*, 59: 4.056-4.060, 1991.