



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**RHODOCOCCUS EQUI EM POLDROS: ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E GESTÃO  
DAS RESISTÊNCIAS ANTIBACTERIANAS**

Clarisse Eliane Vincent Protiere

**Coimbra, 12 julho 2024**



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Artigo de revisão

**RHODOCOCUS EQUI EM POLDROS: ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO, ABORDAGENS TERAPÊUTICAS E GESTÃO  
DAS RESISTÊNCIAS ANTIBACTERIANAS**

**Coimbra, 12 julho 2024**

Clarisse Eliane Vincent Protiere

Constituição do Júri

Professora Doutora Joana Leal Freire Quelhas  
Reis

Trabalho realizado sob a orientação do/a(s)

Professor Doutor Nuno Carolino  
Professora Doutora Sónia Custódia Teixeira Macedo





Índice geral

<b>RESUMO/ PALAVRAS-CHAVE.....</b>	<b>P. 2</b>
<b>ABSTRACT/ KEY WORDS.....</b>	<b>P.3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>P.4</b>
<b>2. APRESENTAÇÃO DA DOENÇA.....</b>	<b>P.4</b>
2.1 ETIOLOGIA .....	P.4
2.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	P.5
2.3 MEIO DE DIAGNÓSTICOS.....	P.5
<b>3. TRATAMENTO DA RODOCOCOSE.....</b>	<b>P.5</b>
3.1 COMPARAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS <i>IN VITRO</i> PARA TRATAMENTO DA RODOCOCOSE.....	P.5
3.2 TRATAMENTO DA RODOCOCOSE RECOMENDADO NA LITERATURA.....	P.7
3.3 TRATAMENTOS DOS POLDROS COM <i>RHODOCOCCUS EQUI</i> MULTIRRESISTENTES.....	P.8
3.4 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO.....	P.9
<b>4. TERAPIAS COMPLEMENTARES.....</b>	<b>P.9</b>
<b>5. EMERGÊNCIA DAS RESISTÊNCIAS AO TRATAMENTO DA RODOCOCOSE .....</b>	<b>P.10</b>
<b>6. GESTÃO DAS RESISTÊNCIAS .....</b>	<b>P.13</b>
6.1 MINIMIZAR A UTILIZAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS.....	P.13
<b>6.1.1 Seleção dos animais a tratar.....</b>	<b>p.13</b>
<b>6.1.2 Duração do tratamento.....</b>	<b>P.15</b>
6.2 ADAPTAÇÃO DA POSOLOGIA E DAS MOLÉCULAS.....	P.15
6.3 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS.....	P.17
<b>7. PREVENÇÃO.....</b>	<b>P.18</b>
7.1 MANEIO AMBIENTAL.....	P.18
7.2 VACINAÇÃO.....	P.19
7.3 PLASMA HIPERIMUNE .....	P.20
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>P.21</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>P.21</b>

## Índice de figuras

- Figura 1 :** Unidades Formadoras de Colónias (UFCs) para a comparação de 10 antimicrobianos (Giguère, Berghaus and Lee, 2015).....P.5
- Figura 2 :** Linha temporal do estudo das multirresistência de *R. equi* e a descoberta dos seus mecanismos de resistência antimicrobiana (Higgins and Huber, 2023).....P.11
- Figura 3:** Classificação de abscessos no início da terapia em poldros tratados por pneumonia entre 2008 e 2016 (Arnold-Lehna, Monica Venner, *et al.*, 2020).....P.13
- Figura 4:** Distribuição da rifampicina (RIF) e 25-O-desacetil rifampicina (DAc-RIF) no fluído do revestimento epitelial (ELF) e nas células de lavagem broncoalveolar (BALC) 24 horas após a última administração oral de 10 mg/kg ou 20 mg/kg de rifampicina, uma vez ao dia durante 10 dias. ( Berlin *et al.*, 2017).....P.15
- Figura 5:** Curvas de concentração plasmática-tempo de claritromicina (CLA) e 14-hidroxiclaritromicina (14-OH-CLA) após doses orais repetidas de 7,5 mg/kg b.i.d. durante cinco dias (controlo) e após coadministração rifampicina de ( RIF) (10 mg/kg, b.i.d. durante 13 dias) por via oral, quer junto com RIF (com RIF) quer quatro horas antes de RIF (antes de RIF).....P.16

## Índice de tabelas

- Tabela 1:** Lista dos antibióticos recomendados na rodococose (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020).....P.7
- Tabela 2:** Comparação das variáveis entre os dois períodos de tempo (Arnold-Lehna, Monica Venner, *et al.*, 2020).....P.14

Lista de siglas, símbolos e abreviaturas:

- CIM: Concentração Inibitória Mínima
- IM: Intramuscular
- PO: *Per-os*
- *R. equi*: *Rhodococcus equi*
- UFCs: Unidades Formadoras de Colónias



## ***Rhodococcus equi* em poldros: estratégias de prevenção, abordagens terapêuticas e gestão das resistências antibacterianas**

Clarisse Eliane Vincent Protiere <sup>a</sup>, Sónia Custódia Teixeira Macedo <sup>a,d</sup>, Nuno Carolino <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([clarisse.protiere@gmail.com](mailto:clarisse.protiere@gmail.com))

<sup>b</sup> Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária, I.P., Fonte Boa, 2005-048 Vale de Santarém, PORTUGAL. ([nuno.carolino@euvg.pt](mailto:nuno.carolino@euvg.pt))

<sup>c</sup> CIISA - Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal. Faculdade de Medicina Veterinária e Laboratório Associado para Ciência Animal e Veterinária (AL4Animals), Av. Universidade Técnica, 1300-477 Lisboa, PORTUGAL.

<sup>d</sup> Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Campus Universitário, Av. José R. Sousa Fernandes, 3020-210 Coimbra, Portugal. ([sonia.macedo@euvg.pt](mailto:sonia.macedo@euvg.pt))

## RESUMO

A infecção por *Rhodococcus equi* (*R. equi*) em poldros é uma preocupação significativa na indústria da reprodução equina, causando uma alta taxa de mortalidade e morbidade. Além disso, pode prejudicar a futura carreira desportiva do animal. A rodococose manifesta-se principalmente sob a forma de pneumonia, mas os poldros afetados também podem apresentar sinais extrapulmonares, como linfadenite ou polissinovite. Durante anos, era comum fazer um rastreio dos poldros usando a ecografia e tratar os animais que apresentavam formas subclínicas da doença. O tratamento utilizado durante décadas consistia em uma combinação de macrolídeos e rifampicina. No entanto, recentemente, muitos estudos relatam uma crescente emergência de resistência antimicrobiana, tornando o tratamento de alguns animais mais desafiador. Isso ressalta a importância da vigilância contínua e do uso prudente de antibióticos para minimizar o desenvolvimento de resistências. Quando o diagnóstico é confirmado, o tratamento imediato do animal é essencial para maximizar suas hipóteses de recuperação. Isso pode envolver uma combinação de antibióticos, além de terapia de suporte para controlar os sintomas respiratórios e extrapulmonares. A prevenção desempenha um papel crucial na redução da incidência dessa infecção, envolvendo estratégias como administração de soro hiperimune, vacinação quando disponível, manejo do ambiente e identificação precoce dos poldros em risco. Muitos desafios persistem na abordagem dessa patologia, incluindo a pesquisa de novos tratamentos, a gestão adequada da resistência emergente e a busca por uma vacina eficaz contra *R. equi*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Macrolídeos, poldros, resistência, *Rhodococose equi*, rifampicina

## ABSTRACT

*Rhodococcus equi* (*R. equi*) in foals is a significant concern in the equine industry, causing high rates of mortality and morbidity. Additionally, it can impair the future sporting career of the animal. Rhodococcosis primarily manifests in the form of pneumonia, but affected foals may also show extrapulmonary signs such as lymphadenitis or polysynovitis. For years, it has been common practice to screen foals using ultrasonography and treat animals with subclinical forms of the disease. The treatment regimen used for decades consisted of a combination of macrolides and rifampicin. However, recently, many studies report a growing emergence of antimicrobial resistance, making the treatment of some animals more challenging. This underscores the importance of continuous surveillance and prudent use of antibiotics to minimize the development of resistance. When the diagnosis is confirmed, immediate treatment of the animal is essential to maximize its chances of recovery. This may involve a combination of antibiotics, along with supportive therapy to control both respiratory and extrapulmonary symptoms. Prevention plays a crucial role in reducing the incidence of this infection, involving strategies such as hyperimmune serum administration, vaccination when available, environmental management, and early identification of foals at risk. Many challenges persist in addressing this pathology, including researching new treatments, managing the emerging resistance appropriately, and seeking an effective vaccine against *R. equi*.

**KEY WORDS:** Macrolides, foals, resistance, *Rhodococcus equi* and rifampicin,

## 1. INTRODUÇÃO

*Rhodococcus equi* (*R. equi*) é a causa mais comum de broncopneumonia granulomatosa subaguda ou crónica em poldros com menos de cinco meses de idade (Sanz, 2023). Esta infeção pode ter um impacto económico significativo para os criadores. Efetivamente, esta doença, vai afetar negativamente o desempenho atlético futuro do equino e prejudicar as vendas dos animais em locais onde a doença tende a ser recorrente (Ainsworth et al., 1998). Além disso, segundo Giles et al. (2016), em algumas coudelarias foram relatadas taxas de mortalidade de 50% e morbidade de 80% em poldros afetados.

O tratamento é geralmente prolongado, dispendioso, associado a efeitos adversos e não há uma eficácia uniforme (Giguere, 2001). Desde 1980, uma combinação de um macrolídeo (eritromicina, azitromicina ou claritromicina) com rifampicina tem sido recomendada para tratar poldros com sinais clínicos de infeção causada por *R. equi* (Giguère, 2017). Poucos casos de resistência foram relatados até 1980, mas recentemente, muitos estudos têm abordado esse problema. Efetivamente, na prática, muitos criadores estão a adotar medidas preventivas contra infeções graves por *R. equi*. Essas medidas incluem a realização de triagem ecográfica torácica seguida de tratamento com antibióticos em poldros subclínicamente afetados. Essa abordagem tem sido associada ao aparecimento de *R. equi* multirresistentes, tanto no ambiente de coudelarias de criação de cavalos como em isolados clínicos de poldros doentes (Higgins et Huber, 2023). De fato, alguns relatórios indicam que em algumas coudelarias, até 40% dos poldros infetados têm isolados de *R. equi* resistentes a todos os macrolídeos e rifampicina (Giguère et al., 2017). O objetivo desta revisão bibliográfica é analisar os tratamentos da *R. equi* atualmente recomendados na literatura no contexto da crescente resistência aos antibióticos, bem como rever quais são as medidas profiláticas que podem ser implementadas.

## 2. 2. APRESENTAÇÃO DA DOENÇA

### 2.1 ETIOLOGIA

*Rhodococcus equi* (*R. equi*) é um coco-bacilo Gram-positivo facultativo e intracelular, ubíquo no solo. A infeção ocorre precocemente na vida dos poldros, através da inalação de poeira (Witkowski, 2019). Foi reportado que isolados virulentos do organismo podem ser encontrados no solo de coudelarias com ou sem histórico de pneumonia por *R. equi* (Martens et al., 2000) e a fonte de infeção para os poldros permanece incerta (Cohen, 2014). A doença clínica em poldros é endémica em algumas coudelarias, esporádica em outras e não reconhecida em muitas (Giguère et al., 2011).

## 2.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A rodococose é uma infecção do trato respiratório inferior, cuja manifestação clínica comum inclui tosse, febre, aumento da frequência respiratória e cardíaca e sons anormais na auscultação da traqueia e dos pulmões. Doenças extrapulmonares também ocorrem comumente com a infecção por *R. equi* em poldros. Os problemas intra-abdominais são os mais comuns e incluem linfadenite intra-abdominal, enterocolite/ tífite granulomatosa, peritonite e diarreia. Outro distúrbio extrapulmonar comum é a polissinovite (Cohen, 2014).

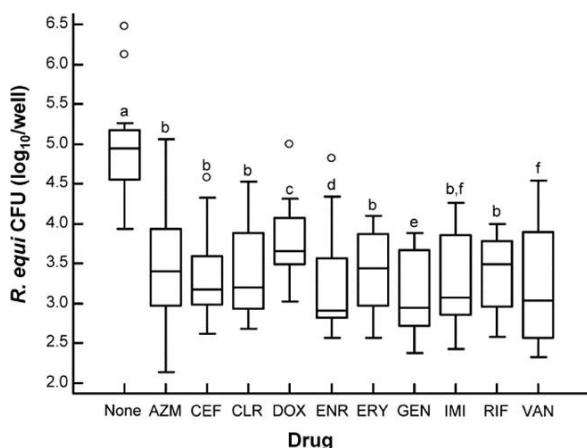
## 2.3 MEIOS DE DIAGNÓSTICO

Para confirmação do diagnóstico, é atualmente aconselhado isolar a bactéria a partir do aspirado traqueobrônquico de um poldro com sinais clínicos ou realizar um teste de PCR positivo, com a detecção de sinais radiográficos ou ecografias de pneumonia (Rakowska et al., 2020). No passado, as radiografias ou a contagem de leucócitos eram recomendadas pela literatura, porém atualmente a maioria delas é considerada ineficaz ou muito exigente em termos de trabalho (Rakowska et al., 2020).

## 3. TRATAMENTO DA RODOCOCOSE

### 3.1 COMPARAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS *IN VITRO* PARA TRATAMENTO DA RODOCOCOSE

Em 2015, Giguère, Berghaus and Lee realizaram um estudo a fim de comparar a eficiência de 10 antibióticos contra a *R. equi in-vitro*. Neste contexto, os macrófagos derivados de monócitos de 15 cavalos saudáveis foram isolados e, em seguida, infectados com *R. equi*. Posteriormente, foram incubados com antibióticos em concentrações clinicamente alcançáveis em poldros, conforme as dosagens recomendadas.



Legenda:

-caixa central= valores do primeiro ao terceiro quartil (25-75%)

-linha do meio= mediana/barras de erro se estendem do mínimo ao máximo valor, que são exibidos como círculos abertos.

**Figura 1:** Unidades Formadoras de Colónias (UFCs) para a comparação de 10 antimicrobianos (Giguère, Berghaus and Lee, 2015).

Como demonstra a figura 1, as Unidades Formadoras de Colónias (UFCs) de *R. equi* nos poços de controlo (sem tratamento) são consideravelmente maiores do que as das monocamadas tratadas com antibióticos. Quando tratadas com doxiciclina, as UFCs foram significativamente mais altas. No entanto, as UFCs foram significativamente menores quando tratadas com enrofloxacina, seguidas por aquelas tratadas com gentamicina e vancomicina, em comparação com os outros antibióticos (Giguère, Berghaus and Lee, 2015). Deste modo, segundo Giguère, Berghaus and Lee (2015), os antibióticos os mais eficazes contra *R. equi* serão a enrofloxacina, a gentamicina e vancomicina em macrófagos derivados de monócitos equinos. No futuro, novos estudos serão necessários, a fim de verificar se essas descobertas se correlacionam com a eficácia in vivo.

Outros antibióticos, são conhecidos por atingirem concentrações intracelulares muito mais altas, como azitromicina, claritromicina, rifampicina e doxiciclina. No entanto, na prática, a concentração intracelular de um antibiótico nem sempre corresponde à sua atividade intracelular (Giguère, Berghaus and Lee, 2015).

Como referido por (Giguère et al., 2012), a enrofloxacina, a gentamicina e a vancomicina têm uma atividade bactericida contra *R. equi in vitro*, entretanto os outros agentes referidos no estudo têm uma atividade bacteriostática. Portanto, é possível que a maior atividade desses antibióticos no presente estudo se deva à sua maior capacidade de erradicar *R. equi* extracelular nos meios de cultura celular, impedindo assim a reinfeção contínua, em vez de sua verdadeira capacidade de matar *R. equi* dentro das células. Os resultados do estudo do Giguère, Berghaus and Lee (2015) corroboram as conclusões de Nordmann et al., (1992), os quais afirmaram que a vancomicina demonstra maior eficácia em comparação com a eritromicina ou a rifamicina na redução das UFCs em órgãos de ratos imunodeficientes infectados com *R. equi*.

A enrofloxacina, apesar da sua maior atividade contra *R. equi* intracelular, confirmada no estudo do Giguère, Berghaus and Lee (2015), a sua utilização clínica deve ser limitada devido o risco de artropatia (Vivrette et al., 2001). Apesar de sua alta atividade contra *R. equi in vitro*, a eficácia da gentamicina em poldros infectados com *R. equi* tem sido amplamente relatada como sendo baixa. Isso é presumivelmente devido à sua natureza hidrofílica, que dificulta sua absorção celular.

(Giguère, Berghaus and Lee, 2015).

### 3.2 TRATAMENTO DA RODOCOCOSE RECOMENDADO NA LITERATURA

Como referido em 2020 por Rakowska, Cywińska and Witkowski, uma das principais problemáticas no tratamento das infeções por *R. equi* são o número limitado de antibióticos eficazes (Tabela 1) e o crescente aparecimento de resistências.

Active Substance	Dose	Duration of Recommended Treatment
Rifampicin Erythromycin	5 mg/kg PO 2/daily 25 mg/kg 3/daily	4–9 weeks
Rifampicin Clarithromycin	5 mg/kg PO 2/daily 7.5 mg/kg 2/daily	3–12 weeks
Rifampicin Azithromycin	10 mg/kg PO daily 10 mg/kg PO daily	6 weeks
Doxycycline in monotherapy	10 mg/kg PO 2/day	6 weeks
Doxycycline Azithromycin	10 mg/kg PO 2/day 5 mg/kg PO daily	6 weeks
Tulathromycin in monotherapy	2.5 mg/kg IM 1/week	6 weeks
Gamithromycin in monotherapy	6 mg/kg IM 1/week	6 weeks

**Tabela 1:** Lista dos antibióticos recomendados na rodococose (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020)

Como referido por Wetzig, Venner and Giguère (2020), nas últimas décadas houve poucos antibióticos recém-descobertos, e novas substâncias do mesmo grupo têm muito mais probabilidade de serem ineficazes devido à resistência cruzada.

Como referido por Giguère and Cohen (2017), desde os anos 1980, o tratamento tradicional de escolha foi a monoterapia com macrolídeo ou a terapia combinada de macrolídeo e rifampicina. No seu estudo retrospectivo Giguère *et al.* (2004), demonstram que a combinação de claritromicina e rifampicina foi significativamente mais eficaz do que eritromicina ou azitromicina combinada com rifampicina, especialmente em poldros com pneumonia grave. Na realidade devido à sua conveniência de administração, eficácia e distribuição do medicamento é a combinação de claritromicina ou azitromicina com rifampicina que tem sido mais comumente usada. Como a resistência é mais provável de ocorrer com monoterapia de macrolídeo do que em combinação com rifampicina a terapia combinada ainda é mais comumente usada. No entanto, o papel da rifampicina na minimização da ocorrência de resistência a macrolídeos permanece incerto (Higgins and Huber, 2023).

Neste sentido, são necessários ensaios clínicos randomizados, cegos e em grande escala para avaliar a segurança e eficácia da combinação dessas classes antimicrobianas para tratar infecções por *R. equi* (Higgins and Huber, 2023). Portanto, são necessários estudos que avaliem as interações medicamentosas, farmacodinâmica e farmacocinética, mas também o potencial para seleção de resistências para avaliar eficientemente a melhor terapia antimicrobiana para infecções por *R. equi* em poldros (Higgins and Huber, 2023).

A eficácia atual desses antibióticos no tratamento de infecções por *R. equi* pode estar comprometida devido ao aumento da prevalência de resistência antimicrobiana em *R. equi*, potencialmente aumentando a mortalidade dos animais devido ao insucesso no tratamento (Giguère et al., 2010).

### 3.3 TRATAMENTOS DOS POLDROS COM RHODOCOCUS EQUI MULTIRRESISTENTES

O tratamento de poldros infetados com isolados resistentes ou que desenvolvem diarreia grave durante o tratamento com macrolídeos, é problemático devido à gama limitada de alternativas eficazes (Giguère et al., 2011).

Segundo Giguère et al. (2010), estirpes resistentes a macrolídeos e rifampicina mostraram ser suscetíveis à gentamicina, linezolida, fluoroquinolonas, vancomicina, cloranfenicol, minociclina e trimetoprim-sulfametoxazol *in-vitro*, no entanto, a sua eficácia no tratamento de poldros afetados ainda não está bem descrita.

Devido à falta de alternativas antimicrobianas clinicamente comprovadas para tratar poldros infetados com *R. equi* multirresistente, é de extrema importância preservar a eficácia dos macrolídeos e da rifampicina e mitigar o surgimento de resistência através da implementação do uso criterioso dessas classes antimicrobianas (Higgins and Huber, 2023).

### 3.4 EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

Como referido por Giguère et al. (2004), mesmo se bem tolerada pela maioria dos poldros, a combinação de eritromicina, claritromicina ou azitromicina com rifampicina comumente causa diarreia. Geralmente, esta diarreia não requer a interrupção do tratamento porque é autolimitante.

No entanto, é importante monitorizar cuidadosamente esses indivíduos afetados, pois alguns podem desenvolver uma forma grave, levando à desidratação e perda de eletrólitos, e requerendo terapia intensiva com fluídos e interrupção da administração dos macrolídeos por via oral.

Com uma terapia conjunta de eritromicina-rifampicina a incidência de diarreia em poldros variou entre 17 e 36% (Stratton-Phelps, Wilson and Gardner, 2000, Giguère *et al.*, 2004). Além disso, durante períodos de clima muito húmido ou quente, uma taquipneia e hipertermia severa foi descrita em poldros tratados com eritromicina (Stratton-Phelps, Wilson and Gardner, 2000). Alguns relatos sugerem que essas reações ocasionalmente também podem ocorrer com macrolídeos mais recentes (Giguère *et al.*, 2011).

Com o uso de eritromicina em poldros, foi relatada enterocolite grave em éguas. Presumivelmente, pela perturbação da microflora normal do cólon da égua pela contaminação de comedouros ou bebedouros com o fármaco presente no focinho do poldro, ou após ingestão de pequenas quantidades do fármaco ativo durante a coprofagia. Contudo, essa complicação parece ser rara (Giguère *et al.*, 2011).

Quando se trata de outros grupos de antimicrobianos, que são menos frequentemente usados em equinos, a maioria deles pode causar reações adversas graves, especialmente em poldros. Por exemplo, o uso de aminoglicosídeos apresenta risco de nefrotoxicidade, o uso de fluoroquinolonas pode levar a artropatias, enquanto o uso da maioria das tetraciclina está associado a deformidades ósseas. Além disso, algumas terapias que têm eficácia na rodococose (como imipenem e vancomicina) pertencem ao grupo de substâncias reservadas exclusivamente para uso humano (Giguère, Berghaus and Willingham-Lane, 2017).

#### **4. TERAPIAS COMPLEMENTARES**

Além da terapia com antimicrobianos, cuidados de enfermagem podem ser considerados. Deve assegurar-se o fornecimento adequado de água e alimento, e a manutenção do poldro em um ambiente fresco e bem ventilado é importante (Giguère *et al.*, 2011).

Para poldros moderadamente hipoxêmicos pode ser utilizada oxigenoterapia por insuflação faríngea com oxigênio humidificado, ou por oxigenação transtraqueal percutânea em pacientes gravemente hipoxêmicos (Hoffman and Viel, 1992). Em poldros febris, letárgicos e anoréxicos o uso criterioso de anti-inflamatórios não esteróides pode reduzir a febre e melhorar a atitude e o apetite (Giguère *et al.*, 2011).

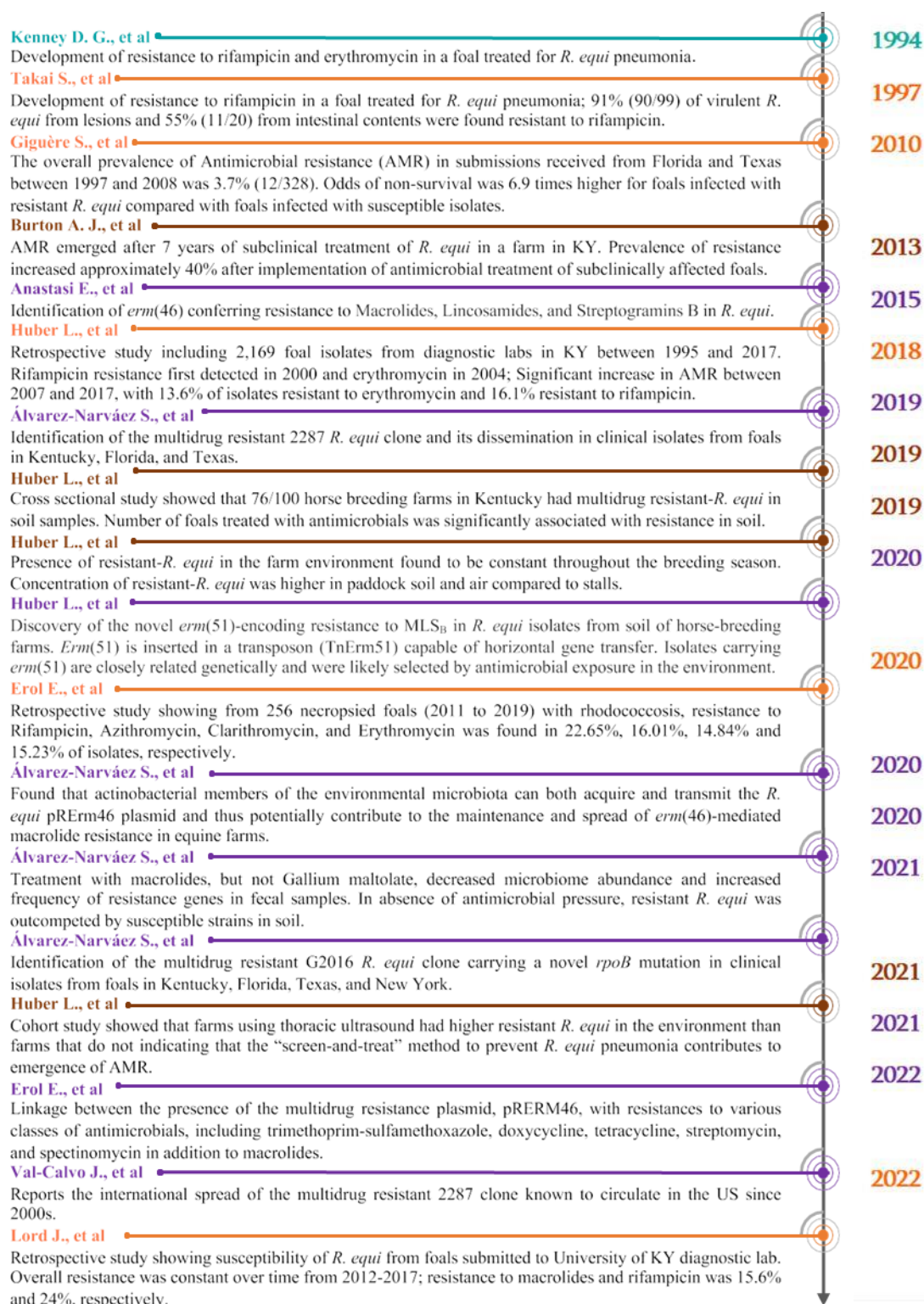
A nebulização com soro fisiológico, agentes antimicrobianos ou broncodilatadores tem sido defendida, mas não há dados para apoiar ou refutar essas práticas terapêuticas (Giguère *et al.*, 2011).

O prognóstico para poldros com abscessos abdominais é mau, embora casos raros possam responder ao tratamento antimicrobiano de longo prazo (Valdes and Johnson, 2005; Reuss, Chaffin and Cohen, 2009). A marsupialização ou remoção cirúrgica foi tentada em alguns poldros, mas aderências abdominais geralmente resultam na incapacidade de ressecar o abscesso (Giguère *et al.*, 2011).

## 5. EMERGÊNCIA DAS RESISTÊNCIAS AO TRATAMENTO DA RODOCOCOSE

Nas últimas duas décadas, a resistência antimicrobiana em *R. equi* emergiu rapidamente em estripes clínicas (Huber *et al.*, 2019).

Os estudos epidemiológicos mais relevantes que demonstram o surgimento e os mecanismos de *R. equi* multirresistente são apresentados na figura 2.



**Figura 2:** Linha temporal do estudo das multirresistência de *R. equi* e a descoberta dos seus mecanismos de resistência antimicrobiana (Higgins and Huber, 2023) (Azul= relatos casos; laranja= estudos retrospectivos; castanho = estudos prospectivos; roxo= estudos experimentais)

Em 1994, foi relatado o primeiro caso de resistência antimicrobiana a rifampicina e eritromicina num poldro tratado para pneumonia em *R. equi*. Nesse caso, após oito semanas de tratamento observou-se um aumento da CIM em isolados recuperados do poldro doente. Inicialmente, o poldro respondeu positivamente ao tratamento antimicrobiano, mas ocorreu uma recaída dos sinais clínicos sete semanas após o início do tratamento, o que levou à eutanásia (Kenney *et al.*, 1994).

Em 1997 Takai *et al.*, mostram o surgimento de resistência à rifampicina em *R. equi* virulento e avirulento em isolados de lesões e conteúdo intestinal de poldros tratados com antimicrobianos.

Um dos fatores mais importantes que contribuem para o aparecimento de resistência antimicrobiana em *R. equi* seria o uso excessivo de antimicrobianos devido ao tratamento de poldros afetados de forma subclínica em coudelarias endêmicas (Higgins and Huber, 2023).

Para a detecção de doenças subclínicas, a monitorização dos poldros através da ecografia torácica é uma ferramenta importante, permitindo o acompanhamento de poldros com sinais clínicos de pneumonia por *R. equi*. No entanto, seu uso como ferramenta para identificar infecções subclínicas e estabelecimento de tratamento antimicrobiano preventivo não é recomendado devido ao risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Higgins and Huber, 2023).

Em 2010, Giguère *et al.*, através de um estudo retrospectivo exploram a associação entre o uso de antimicrobianos em poldros com forma subclínica e resistência antimicrobiana. Estes autores demonstraram que a resistência aumenta significativamente nos isolados clínicos de *R. equi* de poldros a estratégia de "triagem e tratamento". No mesmo sentido, um estudo em 2013 demonstrou um aumento de 40% na resistência antimicrobiana em isolados de poldros sete anos após a implementação da estratégia "triagem e tratamento" em uma coudelaria (Burton *et al.*, 2013).

Outros estudos, colheram isolados clínicos de poldros entre 2011 e 2017, e relataram que a prevalência de resistência antimicrobiana a macrolídeos e rifampicina varia de 15% a 24% dos isolados (Erol *et al.*, 2020; Lord *et al.*, 2022).

## 6. GESTÃO DAS RESISTÊNCIAS

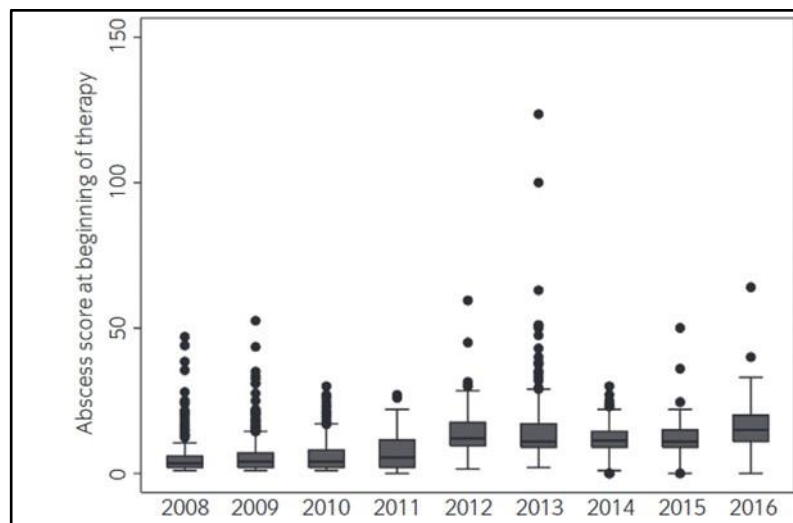
### 6.1 MINIMIZAR A UTILIZAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

#### 6.1.1 Seleção dos animais a tratar

Para a gestão da resistência aos antibióticos, uma boa seleção dos animais a tratar é fundamental. Apesar de várias tentativas, não há recomendações definitivas sobre o momento adequado para iniciar o tratamento antimicrobiano (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020).

Atualmente, existem dois métodos para a avaliação dos abscessos pulmonares. A classificação de Slovis baseia-se no diâmetro máximo da lesão mais extensa (Cohen et al., 2015). Em outro método, é medido o diâmetro máximo total, o qual é baseado no diâmetro total de todas as lesões detetadas (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020). No entanto, o ponto de *cut-off* para ambas as classificações também não está estabelecido e geralmente é usado com base na experiência clínica individual, mudando significativamente ao longo do tempo (Arnold-Lehna et al., 2020).

Num estudo retrospectivo, Arnold-Lehna et al. (2020), interessam-se pelo momento de implementação do tratamento em relação ao tamanho das lesões (figura 3).



**Figura 3:** Classificação de abscessos no início da terapia em poldros tratados por pneumonia entre 2008 e 2016 (Arnold-Lehna, Monica Venner, et al., 2020).

Em seguida, eles analisam os diferentes dados, sobre dois períodos, de 2008 até 2011 e 2012 até 2016 (tabela 2).

Durante o primeiro período, 81,9% dos animais foram tratados, com uma classificação de abscesso de cinco. No segundo período, os animais receberam o tratamento com uma classificação de abscesso mais importante, 15 cm, o que resulta que só 50,9% dos animais foram tratados. Além disso, a duração do tratamento com antibióticos foi reduzida entre os 2 períodos. Essas mudanças, não resultam numa diferença significativa na mortalidade. Então, iniciar o tratamento mais tarde poderia reduzir a utilização dos antibióticos.

Variables	2008-2011 (n = 1215)	2012-2016 (n = 1541)	P
Treated for pneumonia (%)	81.9	50.9	<.001
Total duration of antimicrobial therapy (d) <sup>a</sup>	41 (0-93) <sup>b</sup>	23 (0-53)	<.001
Death from pneumonia or <i>R equi</i> infection (%) <sup>c</sup>	0.41	0.58	.593
Death from all causes (%)	1.15	1.65	.333

**Tabela 2:** Comparação das variáveis entre os dois períodos de tempo (Arnold-Lehna, Monica Venner, et al., 2020).

M. Venner et al. (2012), compararam diferentes tratamentos em poldros com evidência ecográfica de abscessos pulmonares de 5-10 cm de diâmetro. Eles foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos: (1) tulatromicina intramuscular (IM); (2) monoterapia com doxiciclina PO; (3) doxiciclina com rifampicina PO; (4) azitromicina com rifampicina PO; e (5) solução salina IM como placebo. Eles concluíram com este estudo que a maioria dos poldros com abscessos pulmonares subclínicos com menos de 10 cm de diâmetro recupera sem tratamento antimicrobiano, e o tratamento dos poldros afetados não proporciona um benefício claro em comparação com a administração de um placebo.

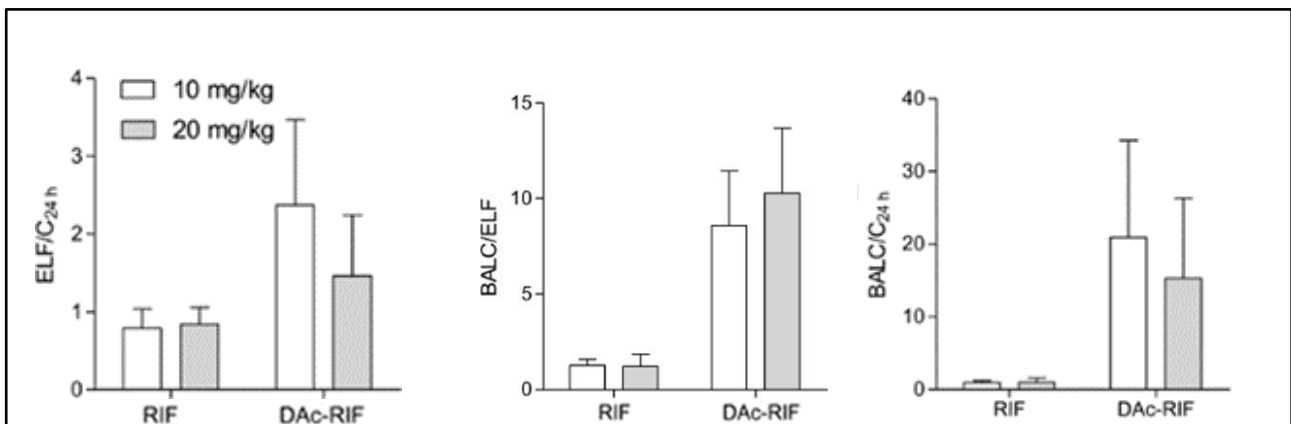
Este estudo permite demonstrar que alguns animais vão ter uma recuperação espontânea, sem qualquer tratamento necessário. De maneira mais prática, o veterinário pode decidir monitorizar diferentes critérios, tais como os sinais clínicos, a classificação de abscesso e o nível de leucócitos, e estabelecer um limite a partir do qual se deve iniciar o tratamento.

### 6.1.2 Duração do tratamento

Para orientar a duração do tratamento, frequentemente são utilizados a resolução dos sinais clínicos, a normalização do fibrinogénio do plasma e a resolução das lesões pulmonares no raio-x e ecografia. Geralmente, a terapia é instituída durante três a 12 semanas, mas depende da severidade das lesões iniciais e da resposta ao tratamento. Os poldros tratados com base na descoberta de lesões subclínicas durante a triagem ecográfica não necessitam de um período de tratamento tão longo como os poldros com desconforto respiratório e lesões pulmonares graves (Giguère *et al.*, 2011).

### 6.2 ADAPTAÇÃO DA POSOLOGIA E DAS MOLÉCULAS

Para a gestão da resistência aos antibióticos é importante administrar aos animais a correta posologia. Em 2017, Berlin *et al.*, investigaram a quantidade suficiente de rifampicina a administrar aos animais doentes. Como demonstra a figura 4, a rifampicina parece alcançar concentrações satisfatórias nos líquidos pulmonares do poldro após a administração de uma dose de 10 mg/kg a cada 24 horas. A absorção e a farmacocinética desta molécula não parecem ser alteradas pela coadministração de macrólídeos (Berlin *et al.*, 2016).

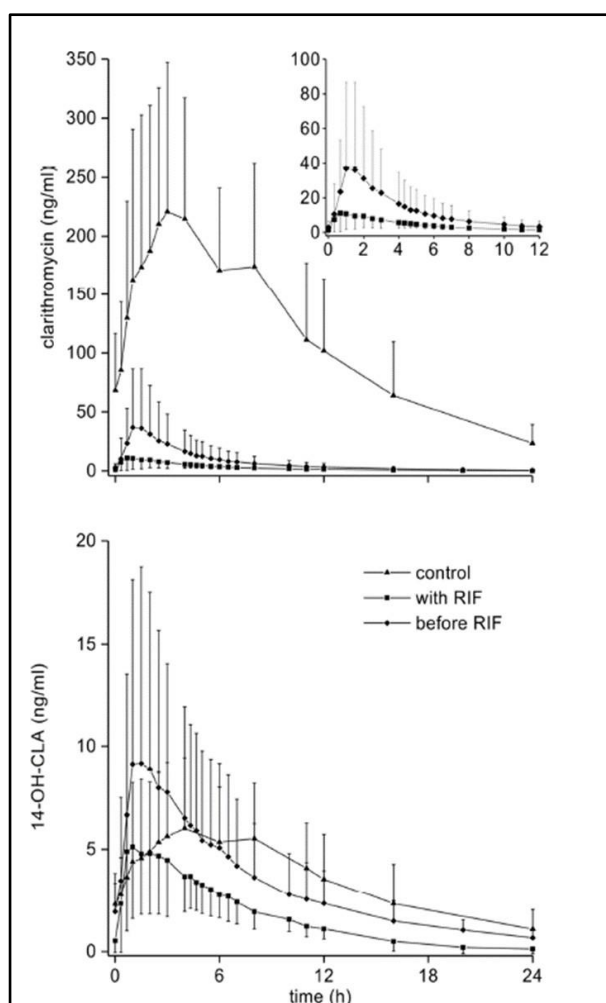


**Figura 4:** Distribuição da rifampicina (RIF) e 25-O-desacetil rifampicina (Dac-RIF) no fluído do revestimento epitelial (ELF) e nas células de lavagem broncoalveolar (BALC) 24 horas após a última administração oral de 10 mg/kg ou 20 mg/kg de rifampicina, uma vez por dia durante 10 dias (Berlin *et al.*, 2017). Os valores são apresentados como média ± desvio padrão.

Por outro lado, a absorção dos macrólídeos parece ser inibida pela administração concomitante de rifampicina. Berlin *et al.*, (2016), investigam as interações entre a administração de macrolídeos (claritromicina) e rifampicina (figura 5). Como é visível, a absorção de claritromicina (controlo) em monoterapia é superior face aos animais que recebem um conjunto de claritromicina e rifampicina.

Efetivamente, vários estudos farmacocinéticos aprofundados, mostram que a administração concomitante de rifampicina e claritromicina induz, por meio de mecanismos complexos, uma diminuição da biodisponibilidade da claritromicina em cerca de 90%, resultando numa concentração desta molécula nos líquidos pulmonares que pode ser inferior à CMI para *R. equi* (Berlin et al., 2016).

Este fenómeno de inibição é reduzido se a administração das duas moléculas for desfasada em quatro horas, mas não o suficiente para atingir uma concentração superior à CMI. É por isso que a combinação azitromicina-rifampicina continua a ser a mais recomendada, embora nenhum estudo farmacocinético demonstre a ausência de interação com a rifampicina em poldros (Berlin et al., 2016).



**Figura 5:** Curvas de concentração plasmática-tempo de claritromicina (CLA) e 14-hidroxiclaritromicina (14-OH-CLA) após doses orais repetidas de 7,5 mg/kg b.i.d. durante cinco dias (controlo) e após coadministração de rifampicina (RIF) (10 mg/kg, b.i.d. durante 13 dias) por via oral, quer junto com RIF (com RIF) quer quatro horas antes de RIF (antes de RIF). Valores médios  $\pm$  DP são apresentados

## 6.3 TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Recentemente, para os casos de pneumonia leve ou moderada uma combinação de doxiciclina e azitromicina foi avaliada como sendo igualmente eficaz à combinação de rifampicina e a azitromicina (Wetzig, Venner and Giguère, 2020). A doxiciclina é amplamente utilizada em patologias pulmonares e pode atingir a CIM para 90% dos microorganismos para a maioria das bactérias responsáveis pela broncopneumonia em poldros (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020). Além disso, como referido por Wetzig, Venner and Giguère (2020), as combinações com doxiciclina parecem ter menos efeitos adversos, como diarreia, do que a rifampicina. A utilização excessiva de doxiciclina poderia potencialmente selecionar de forma cruzada a resistência a macrólídeos porque o elemento transferível que carrega o gene *erm* (46) também carrega os genes de resistência à sulfonamida e aos aminoglicosídeos inseridos no plasmídeo conjugativo pRErm46 (Erol *et al.*, 2021). As estirpes de *R. equi* multirresistentes que carregam o pRErm46 apresentaram aumento da CIM para trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina, e macrólídeos (Erol *et al.*, 2021). Recentemente, Anastasi *et al.* (2015) identificaram o novo gene *erm*, *erm* (46), como a causa da resistência emergente aos macrólídeos entre os isolados equinos de *R. equi* nos Estados Unidos. Neste sentido, a mudança de classes de antimicrobianos para o tratamento da rodococose, a fim de diminuir a resistência antimicrobiana, deve ser abordada com cautela, e são necessárias investigações adicionais sobre a co-seleção de resistência (Higgins and Huber, 2023).

Uma outra alternativa será o uso do cloranfenicol, que pode ser administrado por via oral e alcança altas concentrações dentro de células fagocíticas em outras espécies com uma dose recomendada de 50 mg/kg a cada 6 horas por via oral. No entanto, apenas 70% dos isolados de *R. equi* são suscetíveis a este medicamento e o seu potencial risco para a saúde humana tornam esta terapia como alternativa menos interessante (Giguère *et al.*, 2011).

Doses elevadas de uma combinação de trimetoprim-sulfonamida (30 mg/kg da combinação a cada oito ou 12 horas, por via oral) têm sido utilizadas em monoterapia ou em combinação com rifampicina em poldros com pneumonia leve ou precoce por *R. equi*, ou para tratamento contínuo em animais que respondem bem a outros agentes antimicrobianos. Atualmente, devido à insuficiência de dados, não podemos recomendar o uso desses agentes antimicrobianos para tratar infecções causadas por *R. equi*. (Giguère *et al.*, 2011)

Em 2015 Cohen et al., referem resultados promissores com o, maltolato de gálio um semi-metal que mimetiza o ferro férrico e pode inativar algumas reações enzimáticas dependentes de ferro em algumas bactérias, incluindo o *Rodococcus*. Este tratamento parece ser igualmente eficaz ao tratamento antimicrobiana padrão para a forma subclínica de pneumonia. Infelizmente, essa estratégia de prevenção ainda não está comercialmente disponível.

Os bacteriófagos têm sido usados em vez de antimicrobianos em muitos casos, e as investigações *in-vitro* face ao *R. equi* demonstraram ser promissores, indicando a necessidade de mais pesquisas no futuro (Summer et al., 2011).

## 7.PREVENÇÃO

Segundo Rakowska, Cywińska and Witkowski (2020), com base nos estudos clínicos atuais, ainda não foi identificada uma estratégia de prevenção suficientemente eficaz contra a rodococose, apesar de muitos métodos terem sido considerados. Portanto como referido por Higgins and Huber, (2023), a prevenção de infecções por *R. equi* seria provavelmente a abordagem mais eficaz para mitigar a resistência antimicrobiana e as perdas devido à doença causada por *R. equi*.

Os poldros nascem sem imunidade devido à estrutura da placenta equina, e precisam adquirir anticorpos maternos através do colostro. Portanto, a qualidade, quantidade e o momento da primeira ingestão de colostro são fundamentais para a imunidade dos neonatos (Perkins and Wagner, 2015).

### 7.1 MANEIO AMBIENTAL

Diferentes fatores correlacionados positivamente com o aumento da concentração de bactérias no ar inalado têm sido suspeitos de influenciar as taxas de morbidade. Seria o caso de uma menor humidade do solo ou da época de parto tardio (Rakowska, Cywińska e Witkowski, 2020). Uma forte densidade de éguas prenhes e poldros provavelmente aumentará o risco de pneumonia por *R. equi*. Esforços para reduzir a densidade devem ser considerados em locais que possuem uma alta densidade de cavalos reprodutores e pneumonia endémica por *R. equi* (Cohen, 2014). A limpeza frequente do alojamento dos poldros pode ajudar a diminuir a contaminação e a oportunidade de infecção (Cohen, 2014). Efetivamente, *R. equi* é eliminada nas fezes de éguas e poldros e se multiplica dentro delas (Takai,

1997). No entanto, como o organismo é um saprófito do solo, ele pode ser encontrado tanto em coudelarias afetadas pela doença como em lugares não afetados pela doença (Cohen, 2014).

No seu estudo, Huber et al. (2018) demonstram uma diminuição significativa no número de bactérias nas fezes equinas após a compostagem padrão por 7 dias, o que também pode ser considerado como uma recomendação futura para práticas ambientais. Além disso, em poldros mais velhos, a eliminação fecal parece ser mais alta, o que, por sua vez, pode afetar as concentrações no ar, representando um risco significativo para os mais jovens (Cauchard et al., 2013).

Como a inalação é considerada o principal modo de transmissão da pneumonia por *R. equi*, melhorar a ventilação pode diminuir o risco de desenvolvimento da doença (Cohen, 2014). Segundo Cohen et al. (2013), existe um maior risco de pneumonia por *Rhodococcus* em poldros expostos a concentrações mais elevadas de agentes patogénicos no ar durante suas primeiras duas semanas de vida.

Infelizmente, atualmente nenhuma prática de gestão ambiental foi relatada como suficientemente eficaz para ser fortemente recomendada para o controlo da doença (Giguère et al., 2011). Efetivamente, como referido por Chaffin et al. (2003), a doença frequentemente ocorre em locais que fornecem gestão de saúde considerada desejável, o que faz questionar sobre a eficácia da implantação de estratégias de prevenção.

## 7.2 VACINAÇÃO

Descobertas recentes ressaltaram a importância das respostas imunes tanto humoral como mediada por células para combater a infeção com eficácia (Giles et al., 2016). Uma resposta imune suficiente contra *R. equi* seria produzida por volta dos três a quatro meses de idade do poldro (Berghaus, Giguère and Sturgill, 2014). Portanto, torna-se imperativo o desenvolvimento de uma vacina eficaz já na primeira fase da vida.

Como referido por Higgins and Huber, (2023), a vacinação é uma abordagem promissora para prevenir a doença, mas atualmente a maioria dos candidatos a vacinas contra *R. equi* testados não têm sido suficientemente eficazes.

Um recente candidato a vacina baseado no polissacarídeo bacteriano altamente conservado PNAG mostrou imunogenicidade em éguas vacinadas e proteção de suas crias contra a infeção por *R. equi* (Cywes-Bentley et al., 2018).

A maioria dos poldros nascidos de éguas vacinadas não desenvolveram sinais clínicos da doença, enquanto poldros de éguas não vacinadas, a maioria desenvolveu pneumonia após serem desafiados com *R. equi* na quarta semana de vida. Poldros de éguas vacinadas que apresentavam sinais clínicos também tiveram início clínico mais curto e menos severo, além de apresentarem lesões ecográficas menores e menos numerosas (Cywes-Bentley et al., 2018). No entanto, a principal fraqueza deste estudo foi estudar os poldros entre o 25º -28º dia de vida, o que é tarde demais para mimetizar a infecção que ocorre naturalmente. Além disso, os poldros utilizados após a administração de plasma hiperimune de éguas vacinadas contra o PNAG, que mimetizaria a transferência de anticorpos colostrais, apresentaram resultados semelhantes e pareceram ser mais resistentes à doença, não apresentando sinais clínicos, ao passo que o grupo de controlo de poldros que recebeu plasma normal desenvolveu sinais de pneumonia (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020). No entanto, a dosagem e o momento, a adição de um adjuvante, ainda estão sob investigação para melhorar a eficácia desta vacina (Cywes-Bentley et al., 2018).

### 7.3 PLASMA HIPERIMUNE

A prevenção da pneumonia por *Rhodococcus* pode ser parcialmente alcançada por meio da administração intravenosa de plasma hiperimune. Acredita-se que reduza a gravidade da pneumonia em poldros após o ensaio experimental ou exposição natural, mas cria algum risco devido à administração intravenosa (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020). No entanto, a eficácia da administração de plasma hiperimune ainda é controversa e não foi comprovada como totalmente eficaz (Giguère et al., 2011).

O plasma comercialmente disponível nos Estados Unidos é bastante dispendioso e sua qualidade não é padronizada devido às diferenças individuais dos cavalos doadores e à diversidade de estirpes de *Rhodococcus equi* em áreas específicas (Rakowska, Cywińska and Witkowski, 2020).

Como referido por Kahn et al. (2019), a eficácia dessa estratégia pode ser dose-dependente, efetivamente dois litros de plasma hiperimune foram mais benéficos do que a administração de um litro ou menos do mesmo produto. No entanto, devido aos resultados enviesados inerentes ao estudo, são necessários ensaios clínicos bem estruturados para fornecer evidências mais sólidas sobre as informações apresentadas aqui.

Em seu estudo experimental, Sanz et al. (2019) demonstraram que a administração de plasma hiperimune em poldros recém-nascidos poderia diminuir significativamente a eliminação fecal de *R. equi*

virulento. Isso resulta em uma redução da contaminação ambiental com *R. equi* virulento e então uma possível diminuição da contaminação dos poldros a partir do ambiente ( Higgins and Huber, 2023).

## 7. CONCLUSÃO

A rodococose é uma patologia bem conhecida e de importância mundial, frequentemente encontrada por veterinários em zonas de criação de cavalos. No entanto, ainda não há consenso claro sobre a abordagem correta para essa doença. Nos últimos vinte anos, muitos estudos investigaram a resistência emergente de *Rhodococcus equi* a alguns antibióticos. É fundamental mitigar o desenvolvimento dessa resistência por meio da administração prudente de antibióticos, escolhendo a substância correta, dosagens adequadas e duração apropriada do tratamento. Recentemente, alguns autores destacaram a potencial cura de poldros sem o uso de antibióticos, um fator que deve ser considerado na decisão clínica. Ainda existem muitos desafios futuros na descoberta de alternativas para a prevenção e tratamento desta doença. A comercialização de uma vacina eficaz e o desenvolvimento de novas substâncias para o tratamento da rodococose serão áreas de investigação promissoras para a abordagem desta patologia.

## 8. BIBLIOGRAFIA

Álvarez-Narváez, S. *et al.* (2020) 'Horizontal Spread of Rhodococcus equi Macrolide Resistance Plasmid pRErm46 across Environmental Actinobacteria,' *Applied and Environmental Microbiology*, 86(9). <https://doi.org/10.1128/aem.00108-20>.

Álvarez-Narváez, S. *et al.* (2021) 'Epidemiology and Molecular Basis of Multidrug Resistance in Rhodococcus equi,' *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 85(2). <https://doi.org/10.1128/mmbr.00011-21>.

Anastasi, E. *et al.* (2015) 'Novel transferableerm(46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in Rhodococcus equi,' *the Journal of Antimicrobial Chemotherapy/Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, p. dkv279. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv279>.

Arnold-Lehna, D., Venner, M, *et al.* (2020) 'Changing policy to treat foals with Rhodococcus equi pneumonia in the later course of disease decreases antimicrobial usage without increasing mortality rate,' *Equine Veterinary Journal*, 52(4), pp. 531–537. <https://doi.org/10.1111/evj.13219>.

Berghaus, L.J., Giguère, S. and Sturgill, T.L. (2014) 'Effects of age and macrophage lineage on intracellular survival and cytokine induction after infection with Rhodococcus equi,' *Veterinary*

*Immunology and Immunopathology (Print)*, 160(1–2), pp. 41–50.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.03.010>.

Berlin, S. *et al.* (2016) 'Pharmacokinetics and Pulmonary Distribution of Clarithromycin and Rifampicin after Concomitant and Consecutive Administration in Foals,' *Molecular Pharmaceutics*, 13(3), pp. 1089–1099. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00907>.

Berlin, S. *et al.* (2017) 'Pharmacological indices and pulmonary distribution of rifampicin after repeated oral administration in healthy foals,' *Equine Veterinary Journal*, 49(5), pp. 618–623. <https://doi.org/10.1111/evj.12662>.

Burton, A.J. *et al.* (2013) 'Macrolide- and Rifampin-Resistant *Rhodococcus equi* on a Horse Breeding Farm, Kentucky, USA,' *Emerging Infectious Diseases*, 19(2), pp. 282–285. <https://doi.org/10.3201/eid1902.121210>.

Cauchard, S. *et al.* (2013) 'Rhodococcus equi research 2008–2012: Report of the Fifth International Havemeyer Workshop,' *Equine Veterinary Journal*, 45(5), pp. 523–526. <https://doi.org/10.1111/evj.12103>.

Chaffin, M.K., Cohen, N.D. and Martens, R.J. (2008) 'Chemoprophylactic effects of azithromycin against *Rhodococcus equi*–induced pneumonia among foals at equine breeding farms with endemic infections,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(7), pp. 1035–1047. <https://doi.org/10.2460/javma.232.7.1035>.

Cohen, N.D. *et al.* (2013) 'Association of perinatal exposure to airborne *Rhodococcus equi* with risk of pneumonia caused by *R. equi* in foals,' *American Journal of Veterinary Research*, 74(1), pp. 102–109. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.1.102>.

Cohen, N.D. (2014) 'Rhodococcus equi Foal Pneumonia,' *the æVeterinary Clinics of North America. Equine Practice (Print)*, 30(3), pp. 609–622. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2014.08.010>.

Cohen, N.D. *et al.* (2015) 'Gallium Maltolate as an Alternative to Macrolides for Treatment of Presumed *Rhodococcus equi* Pneumonia in Foals,' *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), pp.932–939. <https://doi.org/10.1111/jvim.12595>.

Cywes-Bentley, C. *et al.* (2018) 'Antibody to Poly-N-acetyl glucosamine provides protection against intracellular pathogens: Mechanism of action and validation in horse foals challenged with

Rhodococcus equi,' *PLOS Pathogens*, 14(7), p. e1007160. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007160>.

Erol, E. *et al.* (2020) 'Antimicrobial susceptibility patterns of *Rhodococcus equi* from necropsied foals with rhodococcosis,' *Veterinary Microbiology*, 242, p. 108568. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.108568>.

Erol, E. *et al.* (2021) 'Antimicrobial Resistance Spectrum Conferred by pRErm46 of Emerging Macrolide (Multidrug)-Resistant *Rhodococcus equi*,' *Journal of Clinical Microbiology*, 59(10). <https://doi.org/10.1128/jcm.01149-21>.

Fines, M. *et al.* (2001) 'Characterization of Mutations in the *rpoB* Gene Associated with Rifampin Resistance in *Rhodococcus equi* Isolated from Foals,' *Journal of Clinical Microbiology*, 39(8), pp. 2784–2787. <https://doi.org/10.1128/jcm.39.8.2784-2787.2001>.

Giguère, S. *et al.* (2002) 'Evaluation of a commercially available hyperimmune plasma product for prevention of naturally acquired pneumonia caused by *Rhodococcus equi* in foals,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220(1), pp. 59–63. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.59>.

Giguère, S. *et al.* (2004) 'Retrospective Comparison of Azithromycin, Clarithromycin, and Erythromycin for the Treatment of Foals with *Rhodococcus equi* Pneumonia,' *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), p. 568. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2004\)18](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2004)18).

Giguère, S. *et al.* (2010) 'Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R equi*,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(1), pp. 74–81. <https://doi.org/10.2460/javma.237.1.74>.

Giguère, S. *et al.* (2011) 'Diagnosis, Treatment, Control, and Prevention of Infections Caused by *Rhodococcus equi* in Foals,' *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(6), pp. 1209–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x>.

Giguère, S. (2017) 'Treatment of Infections Caused by *Rhodococcus equi*,' *the æVeterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 33(1), pp. 67–85. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.002>.

Giguère, S., Berghaus, L.J. and Lee, E.A. (2015) 'Activity of 10 antimicrobial agents against intracellular *Rhodococcus equi*,' *Veterinary Microbiology (Amsterdam. Print)*, 178(3–4), pp. 275–278.

<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.05.019>.

Giguère, S., Berghaus, L.J. and Willingham-Lane, J.M. (2017) 'Antimicrobial Resistance in *Rhodococcus equi*,' *Microbiology Spectrum*, 5(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0004-2016>.

Giguère, S. and Cohen, N.D. (2017) 'Controversies in therapy of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals,' *Equine Veterinary Education*, 30(6), pp. 336–341. <https://doi.org/10.1111/eve.12870>.

Giguère, S., Prescott, J.F. and Dowling, P.M. (2013) 'Antimicrobial therapy in veterinary medicine,' in *Wiley eBooks*. <https://doi.org/10.1002/9781118675014>.

Giles, C. *et al.* (2016) 'An Adenoviral Vector Based Vaccine for *Rhodococcus equi*,' *PLOS ONE*, 11(3), p. e0152149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152149>.

Higgins, C. and Huber, L. (2023) 'Rhodococcus equi: challenges to treat infections and to mitigate antimicrobial resistance,' *Journal of Equine Veterinary Science*, 127, p. 104845. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2023.104845>.

Higuchi, T. *et al.* (1999) 'Effect of Prophylactic Administration of Hyperimmune Plasma to Prevent *Rhodococcus equi* Infection on Foals from Endemically Affected Farms,' *Journal of Veterinary Medicine. Series B*, 46(9), pp. 641–648. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.1999.00284.x>.

Hoffman, A.M. and Viel, L. (1992) 'A percutaneous transtracheal catheter system for improved oxygenation in foals with respiratory distress,' *Equine Veterinary Journal*, 24(3), pp. 239–241. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1992.tb02822.x>.

Huber, L. *et al.* (2018) 'Fecal shedding of *Rhodococcus equi* in mares and foals after experimental infection of foals and effect of composting on concentrations of *R. equi* in contaminated bedding,' *Veterinary Microbiology*, 223, pp. 42–46. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.07.017>.

Huber, L. *et al.* (2019) 'Emergence of Resistance to Macrolides and Rifampin in Clinical Isolates of *Rhodococcus equi* from Foals in Central Kentucky, 1995 to 2017,' *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(1). <https://doi.org/10.1128/aac.01714-18>.

Kahn, S.K. *et al.* (2019) 'Transfusion With 2 L of Hyperimmune Plasma is Superior to Transfusion of 1 L or Less for Protecting Foals Against Subclinical Pneumonia Attributed to *Rhodococcus equi*,' *Journal of Equine Veterinary Science (Print)*, 79, pp. 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.05.015>.

Kalinowski, M., Jarosz, Ł. and Grądzki, Z. (2020) 'Assessment of Antimicrobial Susceptibility of Virulent Strains of *Rhodococcus equi* Isolated From Foals and Soil of Horse Breeding Farms With and Without Endemic Infections,' *Journal of Equine Veterinary Science*, 91, p. 103114. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2020.103114>.

Kenney, D.G. *et al.* (1994) 'Development of reactive arthritis and resistance to erythromycin and rifampin in a foal during treatment for *Rhodococcus equi* pneumonia,' *Equine Veterinary Journal*, 26(3), pp. 246–248. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1994.tb04379.x>.

Li, J. *et al.* (2017) 'Antimicrobial activity and resistance: influencing factors,' *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00364>.

Lord, J. *et al.* (2022) 'Antimicrobial resistance among *Streptococcus equi* subspecies *zooepidemicus* and *Rhodococcus equi* isolated from equine specimens submitted to a diagnostic laboratory in Kentucky, USA,' *PeerJ*, 10, p. e13682. <https://doi.org/10.7717/peerj.13682>.

Madrigal, R. *et al.* (2016) 'Use of Serial Quantitative PCR of the *vapA* Gene of *Rhodococcus equi* in Feces for Early Detection of *R. equi* Pneumonia in Foals,' *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), pp. 664–670. <https://doi.org/10.1111/jvim.13828>.

Martens, R.J. *et al.* (1989) 'Rhodococcus equi foal pneumonia: Protective effects of immune plasma in experimentally infected foals,' *Equine Veterinary Journal*, 21(4), pp. 249–255. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1989.tb02161.x>.

Martens, R.J. *et al.* (2000) 'Association of disease with isolation and virulence of *Rhodococcus equi* from farm soil and foals with pneumonia,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(2), pp. 220–225. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.220>.

Michel, J.-B. *et al.* (2008) 'Drug interactions modulate the potential for evolution of resistance,' *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(39), pp. 14918–14923. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800944105>.

Muscatello, G. (2012) 'Rhodococcus equi pneumonia in the foal – Part 1: Pathogenesis and epidemiology,' *Veterinary Journal/the æVeterinary Journal*, 192(1), pp. 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.08.014>.

Perkins, G.A. and Wagner, B. (2015) 'The development of equine immunity: Current knowledge on immunology in the young horse,' *Equine Veterinary Journal*, 47(3), pp. 267–274. <https://doi.org/10.1111/evj.12387>.

Rakowska, A., Cywińska, A. and Witkowski, L. (2020) 'Current Trends in understanding and Managing Equine rhodococcosis,' *Animals (Basel)*, 10(10), p. 1910. <https://doi.org/10.3390/ani10101910>.

Reuss, S.M., Chaffin, M.K. and Cohen, N.D. (2009) 'Extrapulmonary disorders associated with Rhodococcus equi infection in foals: 150 cases (1987–2007),' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(7), pp. 855–863. <https://doi.org/10.2460/javma.235.7.855>.

Sanz, M.G. *et al.* (2019) 'Rhodococcus equi-specific hyperimmune plasma administration decreases faecal shedding of pathogenic R. equi in foals,' *Veterinary Record*, 185(1), p. 19. <https://doi.org/10.1136/vr.105327>.

Sanz, M.G. (2023) 'Rhodococcus equi–What is New This Decade?,' *the æVeterinary Clinics of North America. Equine Practice*, 39(1), pp. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2022.11.002>.

Stratton-Phelps, M., Wilson, W.D. and Gardner, I.C. (2000) 'Risk of adverse effects in pneumonic foals treated with erythromycin versus other antibiotics: 143 cases (1986–1996),' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(1), pp. 68–73. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.68>.

Summer, E.J. *et al.* (2011) 'Genomic and Functional Analyses of Rhodococcus equi Phages ReqiPepy6, ReqiPoco6, ReqiPine5, and ReqiDocB7,' *Applied and Environmental Microbiology*, 77(2), pp. 669–683 <https://doi.org/10.1128/aem.01952-10>.

Sweeney, C.R., Sweeney, R.W. and Divers, T.J. (1987) 'Rhodococcus equi pneumonia in 48 foals: Response to antimicrobial therapy,' *Veterinary Microbiology (Amsterdam. Print)*, 14(3), pp. 329–336. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(87\)90120-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(87)90120-9).

Takai, S. *et al.* (1997) 'Emergence of rifampin-resistant Rhodococcus equi in an infected foal,' *Journal of Clinical Microbiology*, 35(7), pp. 1904–1908. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.7.1904-1908.1997>.

Valdes, A. and Johnson, J. (2005) 'Septic pleuritis and abdominal abscess formation caused by *Rhodococcus equi* in a foal,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(6), pp. 960–963. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.960>.

Venner, M. *et al.* (2012) 'Efficacy of Mass Antimicrobial Treatment of Foals with Subclinical Pulmonary Abscesses Associated with *Rhodococcus equi*,' *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), pp. 171–176. <https://doi.org/10.1111/jvim.12030>.

Venner, M *et al.* (2012) 'Failure of antimicrobial therapy to accelerate spontaneous healing of subclinical pulmonary abscesses on a farm with endemic infections caused by *Rhodococcus equi*,' *Veterinary Journal/the æVeterinary Journal*, 192(3), pp. 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.07.004>.

Venner, M. *et al.* (2013) 'Comparison of tulathromycin, azithromycin and azithromycin-rifampin for the treatment of mild pneumonia associated with *Rhodococcus equi*,' *Veterinary Record/the æVeterinary Record*, 173(16), p. 397. <https://doi.org/10.1136/vr.101867>.

Vivrette, S.L. *et al.* (2001) 'Quinolone-Induced arthropathy in neonatal foals,' *Pediatric Medicine* [Preprint]. [http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2001/91010100376.pdf?origin=publication\\_detail](http://www.ivis.org/proceedings/aaep/2001/91010100376.pdf?origin=publication_detail).

Wetzig, M., Venner, M. and Giguère, S. (2020) 'Efficacy of the combination of doxycycline and azithromycin for the treatment of foals with mild to moderate bronchopneumonia,' *Equine Veterinary Journal*, 52(4), pp. 613–619. <https://doi.org/10.1111/evj.13211>.

Witkowski, L. (2019) 'Treatment and prevention of *Rhodococcus equi* in foals,' *Veterinary Record*, 185(1), pp. 16–18. <https://doi.org/10.1136/vr.l4505>

[ANEXOS]

