

LINFADENITE SUÍNA POR *Rhodococcus equi*: ASPECTOS GERAIS DA AFECCÇÃO, VIRULÊNCIA DAS LINHAGENS EM SUÍNOS E HUMANOS.

Gustavo Henrique Batista Lara^{1*}
Márcio Garcia Ribeiro²

RESUMO

A linfadenite infecciosa (pio) granulomatosa é a principal manifestação clínica causada pelo *Rhodococcus equi* nos suínos gerando altos prejuízos com a condenação de carcaças em abatedouros e pelo potencial zoonótico dos micro-organismos. Recentemente tem-se investigado a virulência associada aos plasmídios (Vap) em linhagens de *R. equi* isolados de suínos. O perfil encontrado nos isolados de suínos é semelhante ao de humanos com rodococose (VapB), particularmente acometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids). O presente estudo revisou os principais aspectos da rodococose em suínos, com ênfase nas propriedades de virulência de *R. equi*, nos achados epidemiológicos e nos aspectos de Saúde Pública.

Palavras-chave: *Rhodococcus equi*, linfadenite, suídeos, plamídeos associados à virulência

SWINE LYMPHADENITIS BY *Rhodococcus equi*: GENERAL ASPECTS OF DISEASE, VIRULENCE OF THE STRAINS IN SWINE AND HUMANS.

ABSTRACT

The (pyo)granulomatous infections lymphadenitis is major clinical manifestation caused by *Rhodococcus equi* in swine causing losses in the carcass condemnation in abattoirs and the zoonotic potential of agents. Recently, virulence associated to plasmids (Vap) of *R. equi* isolates has been investigated. Plasmid profile found in pigs is similar to observed in humans with rhodococcosis (VapB), particularly infected by acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The aim of present study was to review the major aspects of swine rhodococcosis, with emphasis to virulence mechanisms of bacterium, epidemiology and public health concern.

Keywords: *Rhodococcus equi*, lymphadenitis, swine, plasmids associated with virulence

LINFADENITIS PORCINA POR *Rhodococcus equi*: ASPECTOS GENERALES DE AFECCIÓN, LA VIRULENCIA DE LAS CEPAS EN CERDOS Y SERES HUMANOS.

RESUMEN

La linfadenitis infecciosa (pio) granulomatosa es la principal manifestación clínica causada por *Rhodococcus equi*. En los cerdos causan elevadas pérdidas en la condena de las canales en los mataderos, y el potencial zoonótico de los microorganismos. Recientemente, se ha investigado la virulencia asociados con plásmideos (Vap) en cepas de *R. equi* aislados de

¹ Médico Veterinário – Doutorando – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu *autor de correspondência

² Médico Veterinário – Docente da Disciplina Enfermidades Infecciosas dos Animais, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Botucatu

cerdos. El perfil encontrado en aislamientos de cerdos es similar al de los seres humanos con rodococosis (VapB), especialmente afectado por el síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA). Este estudio examinó los aspectos principales de rodococosis en cerdos con énfasis en las propiedades de virulencia de *R. equi*, en los aspectos epidemiológicos y de salud pública.

Palabras clave: *Rhodococcus equi*, linfadenitis, porcina, asociado con plásmidos de virulencia

INTRODUÇÃO

A carne suína é o produto de origem animal mais consumido em todo mundo, representando 50% do consumo global de carne (1). Segundo a Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora de Carne Suína (ABIPÉCS), a produção mundial de carne suína foi da ordem de 101.127 milhões de toneladas em 2011(2). O Brasil é o quarto produtor mundial de suínos, superado pela China, União Europeia e EUA. Estes países são responsáveis por 96% da exportação mundial da carne suína (2, 3).

O Brasil é o quinto consumidor mundial de carne suína, superado somente pelos países supracitados além da Rússia (2). A produção brasileira de carne suína no ano de 2011 foi estimada em 3,5 milhões de toneladas, proveniente de 36,2 milhões de suínos abatidos sob fiscalização da inspeção federal (4). O Brasil exportou 582 mil toneladas de carne suína, obtendo uma receita de 1,43 bilhões de dólares em 2011. A suinocultura movimenta ao redor de um milhão de empregos diretos e indiretos no Brasil, e é considerada uma das mais importantes divisas do agronegócio do país (2).

Paradoxalmente, por questões socioeconômicas, culturais e de saúde animal, o consumo de carne suína “per capita” no Brasil ainda é considerado baixo, em torno de 13,8 kg/ano, significativamente inferior ao consumo de carne bovina (36 kg/ano) e de frango (37 kg/ano). O baixo consumo interno impõe aos suinocultores nacionais a necessidade do incremento na qualidade de seus produtos e redução de custos, visando atender às exigências do mercado internacional (3).

Dentre as principais doenças infecciosas que acometem a suinocultura no Brasil e em todo o mundo, merece destaque a linfadenite granulomatosa, geralmente diagnosticada na linha de abate, causando elevados prejuízos econômicos com a condenação de carcaças (5), bem como reflexos em saúde pública, devido ao potencial zoonótico dos agentes causais da doença, principalmente para pessoas imunossuprimidas (6). Estudo realizado na região Sul do Brasil em 1999, revelou o impacto econômico negativo para a suinocultura decorrente da linfadenite granulomatosa, variando de 6,9 a 8,0 milhões de reais (7).

A prática de condenação das carcaças, apresentando linfadenite granulomatosa suína, em abatedouros é creditada ao potencial zoonótico de vários micro-organismos envolvidos na gênese desta doença, em especial *Rhodococcus equi* (*R. equi*) e bactérias do gênero *Mycobacterium* (5, 6). Justifica-se, também, pela impossibilidade de se distinguir, macroscopicamente na linha do abate, as lesões em linfonodos causadas por outros agentes, como os gêneros *Staphylococcus*, *Nocardia*, *Streptococcus* e *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes* (8, 9).

Nos suínos, a rodococose está praticamente restrita ao trato linfático. Os linfonodos mais comumente acometidos são os submandibulares e da cadeia mesentérica (10, 11). Nesta espécie, raramente *R. equi* se dissemina dos linfonodos e atinge outros órgãos (9).

Nos últimos anos, a rodococose humana passou a ser considerada doença emergente (12, 13), notadamente para pacientes severamente comprometidos, especialmente os acometidos pelo vírus da imunodeficiência adquirida (Aids).

A rodococose humana apresenta manifestação clínica grave de pneumonia granulomatosa abscedante, cavitária, de difícil resolução terapêutica. A transmissão de *R. equi* dos animais domésticos (incluindo os suínos) para os humanos ainda é controversa. Geralmente deriva do contato direto com animais, da inalação de aerossóis no ambiente das criações, ou por lesões transcutâneas (14, 15). Cerca de 30% dos pacientes imunocomprometidos acometidos por rodococose, possuem histórico de contato com animais domésticos, sugerindo que essa proximidade favoreça a transmissão de *R. equi* para os humanos (14, 16, 17).

Apesar da similaridade entre a virulência de linhagens de *R. equi* isoladas de pacientes com Aids e de suínos, não está completamente esclarecido o papel desta espécie animal como fonte de *R. equi* para os humanos, tampouco para outros animais, ou mesmo na contaminação ambiental com linhagens detentoras de plasmídios associados à virulência (18).

Estudos recentes na Tailândia e Brasil têm sugerido que o consumo de carne crua ou mal passada de suínos, poderia servir como via de transmissão de linhagens patogênicas de *R. equi* dos suínos para humanos, particularmente para pacientes que não tem histórico de contato com criatórios de suínos (17, 19).

A dificuldade de diferenciar, nos abatedouros, os micro-organismos envolvidos na gênese da linfadenite infecciosa suína, somado ao risco zoonótico dos patógenos e ao prejuízo com o descarte de carcaças, reforçam a necessidade da vigilância sanitária continuada no controle da linfadenite infecciosa em suínos. O crescente isolamento de *R. equi* e espécies do gênero *Mycobacterium* em pacientes imunocomprometidos (particularmente acometidos pela Aids), intensificaram a vigilância da linfadenite infecciosa em suínos, posto que estes micro-organismos figuram dentre as principais causas da doença. São preocupantes também os riscos de transmissão para os humanos pelo contato direto com suínos, pelo ambiente dos criatórios ou ainda pelo consumo de produtos e subprodutos de origem suína (6, 20, 21).

O presente estudo revisou os principais aspectos da rodococose em suínos, com ênfase nas propriedades de virulência de *R. equi*, nos achados epidemiológicos e nos aspectos de Saúde Pública.

REVISÃO DA LITERATURA

Etiologia e propriedades gerais

A rodococose é uma doença infectocontagiosa causada pela bactéria *R. equi*, anteriormente denominada *Corynebacterium equi*. O gênero *Rhodococcus* pertence à ordem *Actinomycetales*, família *Nocardiaceae* (22).

São bactérias intracelulares facultativas, oportunistas, caracterizadas pelo desenvolvimento de lesões piogranulomatosas nos animais, devido à habilidade de sobreviver e se multiplicar no interior dos macrófagos. Apresentam-se sob a forma de cocos bacilos ou organismos pleomórficos, de 1 a 5 µm, Gram-positivos. São catalase-positivos, oxidase-negativos, fracamente ácido-resistentes, isolados a partir de 48-72 horas de cultivo, sob condições de aerobiose, a 37°C, em meios convencionais como o ágar acrescido de sangue ovino ou bovino (5%) desfibrinado. As colônias são tipicamente mucóides, não hemolíticas que, no primo isolamento, apresentam tonalidade brancoacinzentada e, posteriormente, assumem coloração salmão (6, 22).

Para o isolamento de *R. equi* a partir de materiais contaminados como fezes ou solo, deve-se utilizar meios de cultivo seletivos, como os meios de NANAT (ácido nalidíxico, novobiocina, actidione e telurito de potássio), CAZ-NB (ceftazidima, novobiocina e actidione), TCP (trimetoprim, cefoperazone, polimixina B, actidione e telurito de potássio) e TVP (trimetoprim, vancomicina, polimixina B, nistatina e telurito de potássio). Estes meios

contêm antimicrobianos que inibem micro-organismos contaminantes e favorecem o isolamento de *R. equi* (23-25).

São reconhecidas varias espécies de *Rhodococcus*, diferenciadas pela diversidade de metabolismo, das quais apenas *R. equi* é patogênica para os mamíferos (26).

R. equi esta amplamente distribuído no ambiente. O micro-organismo é isolado de grande variedade de fontes incluindo diferentes tipos de solos, pedras, bem como das fezes e intestino de animais doentes e sadios (27). Devido ao habitat predominantemente telúrico, apresenta requerimentos nutricionais simples, facilmente supridos pelas fezes dos animais (principalmente de equinos e herbívoros), devido à riqueza em ácidos orgânicos voláteis (24). Apresenta elevada resistência no meio ambiente, mantendo-se viável por até 12 meses em fezes de herbívoros ou no solo, mesmo exposto à condições extremas de temperatura e pH (28). Possui, também, relativa resistência a certos produtos químicos como ácido oxálico (2,5%) e ácido sulfúrico (5%), por 60 a 45 minutos (29), respectivamente.

A virulência de *R. equi* está relacionada com a capacidade do micro-organismo de inibir a fusão do fagolisossomo e de se multiplicar no interior de fagócitos (neutrófilos e macrófagos), resistindo à eliminação pulmonar, hepática e esplênica. A dificuldade dos humanos e animais susceptíveis em resolver os processos inflamatórios decorrentes da infecção por *R. equi*, deve-se também a diferentes mecanismos de evasão do sistema imune associados aos fatores de virulência da bactéria, como a presença de cápsula polissacarídica, do ácido micólico, e das enzimas colesterol oxidase e fosfolipase C (14, 22).

O ácido micólico da parede celular de *R. equi* é composto de 30-54 unidades de carbono, diferentemente do gênero *Corynebacterium*, composto por 22-38 unidades, assim como do gênero *Mycobacterium* com 60-90 unidades de carbono. Quanto maior a cadeia de carbono, maior é a dificuldade de formação do fagolisossomo e inativação do agente (29, 30).

O “fator equi”, também considerado fator de virulência nas linhagens de *R. equi*, é determinado por exoenzimas (colesterol oxidase e a fosfolipase C), que possuem atividade lítica para células e tecidos do hospedeiro devido a acentuada atividade membranolítica (31). A produção destas enzimas pode ser visualizada no teste clássico de “Camp”, no qual a semeadura perpendicular de linhagem de *R. equi* em meio de ágar-sangue ovino ou bovino (5%) desfibrinado, frente à cepa beta hemolítica de *Staphylococcus aureus*, resulta em hemólise sinérgica na interseção da semeadura, formando uma “ponta de seta”. Este fenômeno ocorre pelo efeito sinérgico da ação das exoenzimas de *R. equi* (que promovem a destruição das fosfolipases das membranas dos eritrócitos) e a beta hemolisina de *Staphylococcus aureus*, resultando em hemólise. A liberação do íon ferro dos eritrócitos é considerado importante cofator na multiplicação bacteriana (32). Entretanto, não está completamente esclarecido o impacto do “fator equi” na patogenicidade do agente, uma vez que podem estar presentes em isolados virulentos ou não (33). Pei et al. (34) demonstraram que a exoenzima colesterol oxidase (gene *choE*) não é essencial para a virulência de *R. equi*, visto que linhagens mutantes do micro-organismo, com deleção do gene que codifica a proteína *choE*, permaneceram virulentas para camundongos e em potros infectados experimentalmente.

Nas ultimas décadas, a virulência de *R. equi* isolada de animais e humanos tem sido atribuída a presença de antígenos e plasmídeos associados à virulência (Vap's). Até o momento são conhecidos três níveis de virulência: virulentos, de virulência intermediária e avirulentos. Os isolados virulentos e de virulência intermediária são caracterizados pela presença de antígenos associados à virulência VapA (15 a 17kDa) e VapB (20kDa), respectivamente. As estirpes avirulentas são desprovidas de plasmídios e antígenos virulentos (não apresentam os genes *vapA* ou *vapB*) (35).

As linhagens VapA são isoladas predominantemente de potros com pneumonia e menos frequentemente de humanos (35, 36), enquanto as linhagens VapB são isoladas com maior

frequência em linfonodos de suínos e em pacientes infectados com o vírus da Aids. As estirpes avirulentas são comumente isoladas do ambiente dos criatórios de equinos e herbívoros, de humanos com ou sem imunossupressão e da areia de parques e praças de recreação humana (12, 21, 35, 37).

Os plasmídeos virulentos que codificam VapA são representados por 11 tipos clássicos e apresentam distribuição geográfica distinta. Os plasmídios 85kb tipo I e 87kb tipo I são encontrados na América do Sul, Austrália e Europa, enquanto o 85 kb tipo II é encontrado exclusivamente na França. Nos EUA particularmente no Texas, são observadas linhagens detentoras de plasmídios 85 kb tipo III e IV. No Japão são detectados os plasmídios 87 kb tipo II e 90 kb tipos I a V (13, 35, 38, 39).

As estirpes de virulência intermediária contém plasmídeos de 79-100kb, que detém genes que expressam antígenos de 20kDa (VapB) (35). Até o momento são reconhecidos 29 tipos de plasmídeos de virulência intermediária, encontrados principalmente em linhagens de origem suína e em humanos (18, 25, 37).

Estudos realizados na Hungria com 82 linhagens de javalis revelaram 21 linhagens VapB, das quais o tipo 5 foi predominante (37). De maneira similar, estudo recente conduzido no Brasil investigando 60 linfonodos de javalis, com e sem linfadenite, revelou quatro linhagens VapB do tipo 8 (19).

Estirpes avirulentas têm sido encontradas em vários países acometendo humanos, com e sem imunossupressão. Estas estirpes não apresentam plasmídeos que expressam a produção de proteínas de 15 a 17kDa (VapA) ou de 20kDa (VapB) (35).

A produção dos plasmídios associadas à virulência de *R. equi* revelou a presença de uma “ilha de patogenicidade” contendo nove genes protéicos associados à virulência. Os genes Vap's (Virulence associated protein) foram denominados (*vapA, B, C, D, E, F, G, H, I*) (40). Os genes *vapC, vapD* e *vapE* apresentam, estruturalmente, 50% de similaridade com os genes *vapA* e *vapB*. Jain, Bloom e Hondalus (41) demonstraram que linhagens de *R. equi* que não expressavam o plasmídio de virulência, eram incapazes de sobreviver e multiplicar-se no interior de macrófagos, mostrando-se avirulentas para potros e camundongos.

Infecções em Suínos por *R. equi*

A linfadenite infecciosa figura dentre as afecções mais preocupantes na criação de suínos, em virtude dos prejuízos gerados aos produtores e/ou as indústrias com a condenação de carcaças, devido ao potencial zoonótico dos agentes causais (5, 13).

A etiologia da linfadenite infecciosa em suínos é complexa, causada principalmente por *Mycobacterium* spp. e *R. equi*, seguido em menor frequência por *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. e enterobactérias (6, 8, 14, 42).

A via oral é a principal forma de infecção nos suínos na ocorrência das linfadenites infecciosas por *R. equi*. A transmissão ocorre pelo contato dos animais com o micro-organismo no meio ambiente, principalmente em criatórios com excesso de sujidades e matéria orgânica. O micro-organismo é encontrado também contaminando camas de palha, serragem e maravalha, eliminado pelas fezes de animais. O predomínio da infecção por via oral pode justificar o maior acometimento dos linfonodos submandibulares e, secundariamente, mesentéricos e mediastínicos. No entanto, *R. equi* tem sido isolado também de linfonodos aparentemente saudáveis de suínos (6, 14, 21, 43).

Nos suínos, a infecção por *R. equi* geralmente é restrita ao trato linfático dos animais. A linfadenite é a principal manifestação clínica da rodococose nos suínos. São encontradas lesões preferencialmente nos linfonodos retrofaríngeos, submandibulares, mesentéricos e mediastínicos, comumente identificados apenas no momento do abate (14). Os linfonodos

acometidos exibem diferentes graus de hipertrofia, apresentando-se lobulados, mostrando ao corte lesões necróticas-purulentas, focais ou generalizadas, de tonalidade branco-amarelada, podendo ou não apresentar calcificação (21, 30, 43).

As lesões (pio)granulomatosas também chamadas “tuberculóides” na rodococose em suínos são assintomáticas, provavelmente em virtude do abate dos animais relativamente jovens, entre 120 a 150 dias de idade, não havendo tempo hábil para a generalização. Desta forma, ocorrem principalmente lesões focais, restritas aos linfonodos regionais (5, 21, 43). Ocasionalmente são observados abscessos orais e pneumonia em leitões e animais adultos (44).

Prescott (14) afirmou que os suínos são considerados reservatórios de *R. equi*, visto que o micro-organismo é isolado de linfonodos e das fezes de animais assintomáticos.

De acordo com a legislação brasileira, regida pelo Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária dos Produtos de Origem Animal (RIISPOA), as carcaças de suínos com lesões granulomatosas em linfonodos, devem receber julgamento equivalente ao da tuberculose “clássica” (45). Silva et al. (46) referiram que se forem encontrados dois ou mais focos de lesões granulomatosas, sem sinais de generalização em linfonodos do sistema digestório, determina-se o cozimento da carne à temperatura de 76,7°C por 30 minutos. No entanto, caso apresente somente um foco lesional, como linfonodos da cabeça ou do intestino delgado, a região é condenada e a carcaça liberada, sem restrições.

As lesões em linfonodos causadas por *Mycobacterium* spp., *R. equi*, *Trueperella* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, estafilococos, estreptococos e enterobactérias, são praticamente indistinguíveis macroscopicamente no momento do abate. Assim, o cultivo microbiológico permanece como o método mais fidedigno para o diagnóstico de rotina da rodococose suína. Recentemente, as técnicas moleculares tem se mostrado promissoras no diagnóstico das infecções por *R. equi* em suínos, particularmente na confirmação da virulência dos isolados (17, 35).

Não existem medidas específicas para a profilaxia/controle da rodococose em suínos, visto que o micro-organismo está amplamente distribuído no ambiente dos animais. Na prática, também não se recomenda o tratamento da doença, provavelmente devido às infecções se restringirem ao trato linfático, não havendo disseminação para outros órgãos, ou mesmo sinais clínicos aparentes na grande maioria dos animais, aliado ao abate precoce dos suínos, com cerca de 150 dias (36).

Virulência de *R. equi* em suínos

Nas últimas décadas, o perfil de virulência das linhagens de *R. equi* isolados de suínos tem sido motivo de investigações em vários países. No Japão, Takai (35) referiu o predomínio de plasmídios de virulência intermediária (VapB) em isolados de *R. equi* recuperados de linfonodos de suínos e a similaridade deste perfil com linhagens isoladas de humanos com Aids. Em 56 linhagens de *R. equi* isoladas de 1832 linfonodos de suínos sem lesões aparentes abatidos no Japão, foram identificadas 54 estirpes produtoras de VapB e duas de VapA (18). Madarame et al. (47) também no Japão, identificaram 5,5% de estirpes de *R. equi* virulentas e de virulência intermediária em 1615 linfonodos de suínos.

Pate et al. (48) cultivaram 260 linfonodos de suínos com lesões granulomatosas obtidos em abatedouro na Eslovênia, identificando 123 (47,3%) isolados de *Mycobacterium avium* e 71 (27,3) de *R. equi*. Cerca de 60% dos isolados de *R. equi* apresentaram antígenos de virulência intermediária (VapB), enquanto os demais foram avirulentos.

Na Holanda, Komijn et al. (49) investigaram a etiologia bacteriana da linfadenite infecciosa em suínos em 1276 linfonodos. Destes, 98 (7,7%) mostraram lesões submandibulares por *R. equi* e apenas um (0,1%) em linfonodo mesentérico. Os autores

ressaltaram neste estudo o predomínio de isolamentos de *R. equi* em comparação ao gênero *Mycobacterium*.

Na Hungria, dentre 1173 linfonodos submandibulares de suínos sem lesões aparentes obtidos de abatedouro, foram isolados 164 estirpes de *R. equi*. Destas, 44 (26,8%) apresentaram plasmídios de virulência intermediária (VapB), com predomínio do tipo 5 (25). Na Eslovênia, Pate et al. (50) descreveram que dentre 30 estirpes de *R. equi* recuperadas de linfonodos de suínos, nove apresentaram antígenos de virulência intermediária (VapB), com maior prevalência também de plasmídios tipo 5 (95Kb).

No Brasil, Lara et al. (10) identificaram 31 (24,1%) isolados de *Mycobacterium* spp. e 17 (13,2%) de *R. equi*, em 129 amostras de linfonodos de suínos destinados ao abate, que apresentavam lesões (pio)granulomatosas. Ribeiro et al. (11) investigaram o perfil de virulência plasmidial em 19 isolados de *R. equi*, identificados em linfonodos de suínos de abatedouros do interior do estado de São Paulo, dos quais 12 linhagens apresentaram antígenos de virulência intermediária (VapB) com predomínio o tipo 8 (oito linhagens), duas tipo 10, uma do tipo 1e outra do tipo 29, enquanto as demais foram consideradas avirulentas. Estes resultados reforçam o predomínio de linhagens de virulência intermediária obtidas de linfonodos de suínos, apesar das diferenças dos tipos de VapB encontrados nos vários países.

Estudos envolvendo a epidemiologia molecular das linhagens de *R. equi*, podem contribuir no esclarecimento do impacto desta espécie na transmissão de isolados patogênicos para os humanos em diferentes regiões geográficas. No entanto, apesar das evidências em vários países da similaridade do perfil de virulência (VapB) de linhagens de *R. equi* isoladas de linfonodos de suínos e de humanos (com e sem Aids) não está esclarecida a importância desta espécie doméstica como fonte de infecção de isolados patogênicos para os humanos e outros animais (11, 18, 19, 47).

Infecções em humanos por *R. equi*

Golub, Falk e Spink (51) nos EUA, relataram o primeiro caso de rodococose em humanos, em paciente de 29 anos de idade que apresentava abscessos pulmonares, tratado há mais de 10 anos com corticoides devido à hepatite crônica. Porém, nas décadas subsequentes, as infecções em humanos foram caracterizadas como raras (52). Nos últimos anos, tem-se experimentado o incremento de doenças consideradas emergentes e re-emergentes em humanos, com destaque para a rodococose e a tuberculose, respectivamente, fato que tem gerado preocupação na área médica (6, 12).

Pacientes pertencentes a determinados grupos de vulnerabilidade (grupo de risco), que apresentam diferentes graus de imunossupressão ou debilidade orgânica, como hepatopatas, transplantados, alcoólatras, acometidos de neoplasias (leucemia, linfoma), usuários de drogas injetáveis e, principalmente, infectados pelo vírus da Aids, são mais susceptíveis a infecção por *R. equi*. No entanto, a rodococose em indivíduos imunocompetentes também pode ocorrer, embora sejam raros os registros (16).

O relatório anual do Programa das Nações Unidas sobre HIV/Aids reportou que, em 2011, aproximadamente 34 milhões de pessoas estavam infectadas com o vírus da Aids em todo mundo. No mesmo ano, 2,5 milhões de novos casos foram relatados. Destes, 1,7 milhões evoluíram para óbito em decorrência da doença e de infecções oportunistas. Na Europa, o número de pessoas infectadas com o vírus da Aids em 2010 atingiu 1,4 milhões de pessoas, com 118 mil novos casos somente neste ano. A estimativa de indivíduos HIV-positivos no ano de 2011 na África do Sul foi de 5,38 milhões, caracterizando a região com o maior número de pessoas infectadas em todo mundo, representando 22,5 milhões de pessoas (53).

Estima-se que 1,8 milhão de pessoas estejam infectadas pelo vírus da Aids na América Latina, dos quais 51% dos HIV-positivos recebem tratamento (54).

No Brasil, entre 1980 e 2009 foram notificados 592.914 casos de Aids, com cerca de 20 casos/100 mil habitantes. Somente em 2009, foram notificados 38.538 novos casos da doença (55). O avanço no número de pessoas infectadas com o vírus da Aids encontra reflexo direto no aumento de doenças consideradas emergentes e re-emergentes, causadas predominantemente por agentes oportunistas. Neste contexto, inclui-se a rodococose (36).

A transmissão da rodococose para os humanos ainda é objeto de controvérsia entre os pesquisadores. No entanto, a exposição a solos contaminados com *R. equi* é considerada a principal forma da infecção para os humanos, decorrente da inalação de aerossóis contaminados com a bactéria. A infecção pode ocorrer também pela via digestória, mediante a deglutição da própria saliva de pacientes com infecção respiratória, ou mesmo a ingestão de alimentos contaminados (14, 29, 52).

Indivíduos que trabalham em fazendas, em manutenção de jardins e expostos a equinos, tendem a apresentar maior risco de contrair a infecção (56). Doig, Gill e Church (16) relataram o perfil de 18 casos de rodococose em humanos no Canadá, dos quais oito (44,4%) pacientes apresentavam histórico de contato recente com ambiente rural (limpeza de estábulos, baias e/ou piquetes) e/ou com animais de fazenda, especialmente equinos.

Prescott (14) relatou que de 32 pacientes com rodococose coinfectados com o vírus HIV, 12 indivíduos tinham histórico de contato estreito com animais e/ou ambientes de criação de espécies domésticas, demonstrando o risco ocupacional na transmissão da rodococose para humanos. Levantamento epidemiológico de 12 casos de rodococose humana no Canadá, dos quais seis acometidos por Aids, revelou que dois pacientes tinham histórico de contato com equinos, um com cão e outro com ambiente rural (56). Watanabe et al. (57) descreveram que a maioria dos casos de pacientes HIV-positivos coinfectados por *R. equi*, residem próximos a propriedades rurais ou são agricultores, fato que facilitaria o contágio com o agente mediante ao contato com animais e/ou o meio ambiente. O histórico do contato de pacientes com rodococose – com e sem Aids –, com animais domésticos e/ou ambiente rural, reforçam o potencial da rodococose como doença ocupacional (56).

As manifestações clínicas apresentadas por pacientes com rodococose são caracterizadas por quadros respiratórios como tosse e dispnéia, devido às lesões pulmonares abscedantes e cavitárias. Estes quadros são mais complicados em pacientes portadores do vírus da Aids (57). A taxa de mortalidade causada por *R. equi* é em torno de 11% para pacientes imunocompetentes e entre 20 a 55% em indivíduos imunossuprimidos, particularmente em indivíduos coinfectados com o vírus da Aids. A recidiva nestes pacientes é comum, independentemente do tratamento instituído (12).

O primeiro caso de rodococose em paciente com Aids foi descrito em 1986. A partir deste ano, 228 novos casos de rodococose foram descritos em pacientes HIV-positivos, dentre os quais 210 sob a forma de pneumonia com cavitação (58).

Ferretti et al. (42) na Itália, relataram dois casos de rodococose pulmonar e encefálica em mulheres coinfectadas com o vírus da imunodeficiência adquirida.

As manifestações extra-pulmonares causadas por *R. equi* em humanos incluem diarreia sanguinolenta, caquexia, pleurisia, hepatopatias, abscessos renais, peritonite, artrite séptica, osteomielite, linfadenite e meningite. O diagnóstico é obtido a partir do isolamento do agente principalmente utilizando lavados traqueo-brônquicos, sangue, material de biópsia de órgãos, fluidos de abscessos e cateteres intravenosos (14, 52). Exames de diagnóstico por imagem (raios-x, tomografia e ressonância magnética) da região torácica, mostram lesões nodulares, particularmente em lobos pulmonares superiores (6).

Verville et al. (56) investigaram 12 casos de rodococose em pacientes humanos coinfectados com o vírus da Aids. A doença foi fatal em quatro pacientes e evoluiu cronicamente em outros dois.

O tratamento da rodococose humana depende da eficiência dos antimicrobianos em atingir altas concentrações no interior das células. Em alguns casos tem sido recomendada a remoção cirúrgica da região acometida. *R. equi* é sensível “in vitro” aos antimicrobianos pertencentes ao grupo dos macrolídeos (eritromicina, azitromicina), a rifampicina, vancomicina, bem como outros fármacos como sulfonamidas/trimetoprim, aminoglicosídeos e fluorquinolonas (14, 56, 59). O tratamento deve ser realizado até a remissão completa dos sinais e sintomas, e após culturas microbiológicas negativas. Entretanto, recidivas e complicações clínicas são frequentes em humanos (52).

Virulência de *R. equi* em humanos

Recentemente, têm-se preocupado em caracterizar o perfil de virulência de estirpes de *R. equi* isoladas de pacientes humanos – em especial os acometidos de Aids – utilizando os plasmídios associados à virulência como marcadores da patogenicidade. Takai et al. (17) relataram, na Tailândia, a patogenicidade de seis isolados de *R. equi*, todos provenientes de pacientes HIV- Positivos, dos quais quatro apresentavam virulência intermediária tipo 5, enquanto os demais foram avirulentos.

Makrai et al. (13) descreveram, na Hungria, que dentre sete estirpes de *R. equi* isoladas de pacientes com Aids, cinco continham antígenos de virulência intermediária tipo 5, semelhante ao padrão plasmidial de virulência de estirpes encontradas em linfonodos de suínos. De maneira similar, Takai et al. (17) detectaram o mesmo perfil de virulência (VapB) em *R. equi* obtidos de linfonodos submandibulares de suínos aparentemente saudáveis e de pacientes humanos com rodococose na Tailândia.

No Brasil, o primeiro caso de rodococose em paciente humano foi descrito em homem HIV-positivo, que apresentava sintomatologia pulmonar. A caracterização dos antígenos de virulência da linhagem de *R. equi* deste paciente acusou a produção de VapB (20kDa) (60).

Ribeiro et al. (11) investigaram recentemente no país o perfil de virulência de 20 estirpes de *R. equi* isoladas de humanos. Destes, nove eram HIV-positivos. Das 20 estirpes onze foram avirulentas, quatro VapA (três 87Kb tipo I e um 85 Kb tipo I) e cinco VapB tipo 8. As estirpes VapB são comumente encontradas em suínos com linfadenite granulomatosa. Curiosamente, nenhuma destas pessoas tinha histórico de contato com suínos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ampla distribuição de *R. equi* no ambiente dificulta sobremaneira o controle da infecção nos suínos. Ademais, o abate de suínos no Brasil é motivo de preocupação para os órgãos de vigilância sanitária, em virtude dos riscos do consumo de carne e derivados oriundos de criatórios de baixa tecnificação e/ou de exploração familiar. Esta prática, sem o rigor da inspeção sanitária de produtos de origem animal, expõe a população aos riscos do consumo de carne e derivados suínos contendo micro-organismos reconhecidamente patogênicos para os humanos, como *R. equi*, particularmente em indivíduos debilitados ou acometidos por doenças imunossupressivas como a Aids.

Apesar da similaridade do perfil de virulência (VapB) de estirpes isoladas de pacientes HIV-positivos e de linfonodos de suínos, não está esclarecido o impacto desta espécie animal como fonte de infecção para os humanos (18). São incipientes ainda os estudos no Brasil visando a detecção da virulência de estirpes de *R. equi* isoladas de suínos (39). No entanto, estudo na Tailândia (17) e investigação recente no Brasil (19) postularam que a transmissão de *R. equi* dos suínos para os humanos possa ocorrer pelo consumo de carne crua ou mal cozida de suínos, contaminada de forma cruzada pela bactéria dos próprios linfonodos (linha de abate) ou pelas fezes dos animais.

REFERÊNCIAS

1. Roppa L. Brasil: o consumo de carnes passado a limpo. *Porkworld*. 2008;43:17-20.
2. Associação Brasileira da Indústria Produtora e Exportadora da Carne Suína - ABIPECS. Carne suína brasileira [Internet]. São Paulo; 2011 [acesso 2012 Ago 15]. Disponível em: <http://www.abipecs.org.br/home.html>
3. Saad MSM, Neves MF. O mercado da carne suína no Brasil. *Porkworld*. 2011;65:30-4.
4. Machado J. Carne suína: balanço 2011 e perspectivas para 2012. *Porkworld*. 2012;66:28-9.
5. Silva VS, Morés N, Dutra VD, Ferreira-Neto JS, Saad MHF. Estudo da transmissão horizontal de *Mycobacterium avium-intracellulare* em suínos. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2000;52:562-6.
6. Acha PN, Szyfres B. Rodococosis. In: Zoonoses y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3ª ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2003. vol. 1, p.266-83.
7. Martins LS. Epidemiologia e controle das micobacterioses em suínos no sul do Brasil: estimativa do impacto econômico e estudo da sazonalidade [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2001.
8. Langenegger CH, Langenegger J. Prevalência e distribuição de dos sorotipos de micobactérias do complexo MAIS isoladas de suínos no Brasil. *Pesqui Vet Bras*. 1981;1:75-80.
9. Lara GHB, Ribeiro MG, Guazzelli A, Fernandes MC. Linfadenite infecciosa em suínos: Etiologia, epidemiologia e aspectos em Saúde Pública. *Arq Inst Biol*. 2009;76:317-25.
10. Lara GHB, Ribeiro MG, Leite CQF, Paes AC, Guazzellia A, Silva CAV, et al. Occurrence of *Mycobacterium* spp. and other pathogens in lymph nodes of slaughtered swine and wild boars (*Sus scrofa*). *Res Vet Sci*. 2011;90:185-8.
11. Ribeiro MG, Lara GHB, Takai S, Guazzellia A, Silva CAV, Fernandes MC, et al. Virulence genes and plasmid profile in *Rhodococcus equi* isolates from domestic pigs and wild boars (*Sus scrofa*) in Brazil. *Res Vet Sci*. 2011;91:478-81.
12. Linder R. *Rhodococcus equi* and *C. haemolyticum*: Two “Coryneform” bacteria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerg Infect Dis*. 1997;3:1-10.
13. Makrai L, Takai S, Tamura M, Tsukamoto A, Sekimoto R, Sasaki Y, et al. Characterization of virulence plasmids in *R. equi* isolates from foals, pigs, humans and soil in Hungary. *Vet Microbiol*. 2002;88:377-84.
14. Prescott JF. *Rhodococcus equi*: an animal and human pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:20-34.
15. Adal KA, Shiner PT, Francis JB. Primary subcutaneous abscess caused by *Rhodococcus equi*. *Ann Intern Med*. 1995;122:317.

16. Doig C, Gill MJ, Church DL. *Rhodococcus equi*—an easily missed opportunistic pathogen. Scand J Infect Dis. 1991;23:1-6.
17. Takai S, Tharavichitkul P, Sasaki C, Onishi Y, Yamano S, Kakuda T, et al. Identification of virulence-associated antigens and plasmids in *Rhodococcus equi* from patients with acquired immune deficiency syndrome and prevalence of virulent *R. equi* in soil collected from domestic animal farms in Chiang Mai, Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2002;66:52-5.
18. Takai S, Fukunga N, Ochiai S, Imai Y, Sasaki Y, Tsubaki S, et al. Identification of intermediately virulent *Rhodococcus equi* isolates from pigs. J Clin Microbiol. 1996;34:1034-7.
19. Ribeiro MG, Takai S, Vargas AC, Mattos GAL, Camello TCF, Ohno R, et al. Identification of virulence associated plasmids in *Rhodococcus equi* in humans with and without acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2011;85:510-3.
20. Kiehn TE, Edwards FF, Brannon P, Tsang AY, Maio M, Gold JW, et al. Infections caused by *Mycobacterium avium* complex in immunocompromised patients: diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests, and morphological and seroagglutination characteristics. J Clin Microbiol. 1985;21:168-73.
21. Zimmerman JJ, Karriker LA, Ramirez A, Schwartz KJ, Stevenson GW. Diseases of swine. 10th ed. Iowa, USA: Wile-Blackwell; 2012.
22. Quinn PJ, Markey BK, Carter ME, Donnelly WJ, Leonard FC. *Rhodococcus equi*. In: Microbiologia veterinária e doenças infecciosas. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.71-3.
23. Woolcock JB, Farmer AMT, Mutimer MD. J Clin Microbiol. 1979;9:640-2.
24. Meijer WG, Prescott JF. *Rhodococcus equi*. Vet Res. 2004;35:383-96.
25. Makrai L, Takaima S, Dénes B, Hajtós I, Kakuda Y, Tsubaki S, et al. J Clin Microbiol. 2005;43:1246-50.
26. Prescott JF. *Rhodococcus equi*. In: Prescott CL, Thoen CO, Prescott JF, Songer J, editors. Pathogenesis of bacterial infections of animals. 3rd ed. Ames: Blackwell Publishing; 2004.
27. Bell KS, Philp JC, Aw DWJ, Christofi N. The genus *Rhodococcus*. J Appl Microbiol. 1998;85:195-210.
28. Benoit S, Benachour A, Taouji S, Auffray Y, Hartke A. H₂O₂, which causes macrophage-related stress, triggers induction of expression of virulence-associated plasmid determinants in *Rhodococcus equi*. Infect Immun. 2002;70:3768-76.
29. Hirsh DC, Zee YC. Microbiologia veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
30. Krewer CC, Costa MM, Schrank I, Vargas AC. *Rhodococcus equi*. Arq Inst Biol. 2008;75:533-45.

31. Machang'u RS, Prescott JF. Role of antibody to extra cellular proteins of *Rhodococcus equi* in protection against *R. equi* pneumonia in foals. *Vet Microbiol.* 1991;26:323-33.
32. Trabulsi LR, Alterthum F, Gompertz OF, Candeias JAN. *Microbiologia.* 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 1999.
33. Takai S, Ikeda T, Sasaki Y, Watanabe Y, Ozawa T, Tsubaki S, et al. Identification of virulent *Rhodococcus equi* by amplification of gene coding for 15–to 17–kilodalton antigens. *J Clin Microbiol.* 1995;33:1624-7.
34. Pei Y, Dupont C, Sydor T, Haas A, Precott JF. Cholesterol oxidase (ChoE) is not important in the virulence of *Rhodococcus equi*. *Vet Microbiol.* 2006;118:240-6.
35. Takai S. Epidemiology of *Rhodococcus equi* infections: a review. *Vet Microbiol.* 1997;56:167-76.
36. Ribeiro MG. Fatores de virulência em linhagens de *Rhodococcus equi* isoladas de equinos, suínos e humanos [tese]. Botucatu: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista; 2008.
37. Makrai L, Kobayashi A, Matsuoka M, Sasaki Y, Kakuda T, Dénes B, et al. Isolation and characterisation of *Rhodococcus equi* from submaxillary lymph nodes of wild boars (*Sus scrofa*). *Vet Microbiol.* 2008;131:318-23.
38. Tkachuk-Saad O, Prescott JF. *Rhodococcus equi* plasmids: isolation and partial characterization. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2696-700.
39. Yuyama T, Yusa S, Yoshizumi K, Yamano S, Murata S, Hirose T, et al. Molecular epidemiology of virulent *Rhodococcus equi* in thoroughbred horses in Kagoshima. *J Vet Med Sci.* 2002;64:715-8.
40. Russell DA, Byrne GA, O'Connell EP, Boland CA, Meijer WG. The LysR-type transcriptional regulator VirR is required for expression of the virulence gene vapA of *Rhodococcus equi* ATCC 33701. *J Bacteriol.* 2004;186:5576-84.
41. Jain S, Bloom BR, Hondalus MK. Deletion of vapA encoding virulence associated protein A attenuates the intracellular actinomycete *Rhodococcus equi*. *Mol Microbiol.* 2003;50:115-28.
42. Ferretti F, Boschini A, Iabichino C, Gerevini S, De Nardi P, Guffanti M, et al. Disseminated *Rhodococcus equi* infection in HIV infection despite highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2011;11:343.
43. Sobestiansky J, Barcellos DESN. Doenças dos suínos. Goiânia: Canone; 2007.
44. Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. Diseases of swine. 9ª ed. Ames: Blackwell Publishing; 2006.
45. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Regulamento de inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal e outras legislações de interesse do DIPOA/SDA. Brasília: MAPA; 2007.

46. Silva VS, Morés N, Amaral AL, Ventura L, Yamamoto MT, Pereira MAC. Dinâmica da infecção causada por *Mycobacterium avium* em suínos. In: Avaliação do critério de julgamento e destino das carcaças acometidas. Concórdia: Embrapa Suínos e Aves; 2002. p.1-6.
47. Madarame H, Yaegashi R, Fukunga N, Matsukuma M, Mutoh K, Morisawa N, et al. Pathogenicity of *Rhodococcus equi* strains possessing virulence-associated 15 to 17 kDa antigens: experimental and natural cases in pigs. J Comp Pathol. 1998;119:397-405.
48. Pate M, Zdovc I, Pirs T, Krt B, Ocepek M. Isolation and characterisation of *Mycobacterium avium* and *Rhodococcus equi* from granulomatous lesions of swine lymph nodes in Slovenia. Acta Vet Hung. 2004;52:143-50.
49. Komijn RE, Wisselink HJ, Rijnsman VMC, Stockhofe-Zurwieden N, Bakker D, Van Zijderveld FG, et al. Granulomatous lesions in lymph nodes of slaughter pigs bacteriologically negative for *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and positive for *Rhodococcus equi*. Vet Microbiol. 2007;120:352-7.
50. Pate M, Ocepek M, Zdovc I, Minato C, Ohtsu Y, Matsuoka M, et al. Intermediately virulent *Rhodococcus equi* isolates from pigs in Slovenia: discovery of new plasmid types and assessment of genetic diversity by pulsed-field gel electrophoresis. Vet Med. 2009;54:111-7.
51. Golub B, Falk G, Spink WW. Lung abscess due to *Corynebacterium equi* – report of first human infection. Ann Intern Med. 1967;66:1174-6.
52. Severo LC, Londero AT. Rodococoses. In: Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. São Paulo: Atheneu; 1996. p.1032-3.
53. Moribe P. Com 5,4 milhões de soropositivos, Aids recua na África do Sul [Internet]. África do Sul; 2011 [acesso 2012 Jun 27]. Disponível em: <http://www.portugues.rfi.fr/tag/africa-do-sul?page=2>
54. Organização Mundial da Saúde. Casos de Aids aumentaram na América Latina, segundo OMS [Internet]. 2011 [acesso 2012 Jun 27]. Disponível em: <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude>
55. Mazin R. Trinta anos de HIV/AIDS na América Latina [Internet]. 2011 [acesso em 2011 Jun 28]. Disponível em: <http://infosurhoy.com/cocoon/saii/features/society/2011/06/28/feature-01>
56. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, Fine DP, Kuhls TL, Slater LN. *Rhodococcus equi* infections in humans. Medicine. 1994;73:119-32.

57. Watanabe H, Asoh N, Kobayashi S, Watanabe K, Oishi K, Kositsakulchai W, et al. Clinical and microbiological characteristics of community- acquired pneumonia among human immunodeficiency vírus- infected patients in northern Thailand. J Infect Chemother. 2008;14:105-9.
58. Ibarra R, Jinkins JR. Severe otitis and mastoiditis due to *Rhodococcus equi* in a patient with AIDS. Case report. Neuroradiology. 1999;41:699-701.
59. Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002.
60. Caterino-de-Araújo A, De Los Santos-Fortuna E, Zandona-Meleiro MC, Calore EE, Perez Calore NM. Detection of the 20-kDa virulence-associated antigen of *Rhodococcus equi* in malakoplakia lesion in pleural tissue obtained from an AIDS patient. Pathol Res Pract. 2000;196:321-7.

Recebido em: 21/11/2012

Aceito em: 10/12/2013