

EFEITO IN VITRO DA JOSAMICINA EM CEPAS DE *Rhodococcus equi* ISOLADAS DE AFECÇÕES PULMONARES EM POTROS

MÁRCIO GARCIA RIBEIRO ¹
ALDO SANTANA DE CARVALHO FILHO ³
JANE MEGID ¹
FERNANDO JOSÉ PAGANINI LISTONI ^{1*}
JAIME GALVÃO DIAS JÚNIOR ⁴

RIBEIRO, M. C.; CARVALHO FILHO, A. S. DE; MEGID, J.; LISTONI, F. J. P.; DIAS JÚNIOR, J. G. Efeito in vitro da josamicina em cepas de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros. *Semina: Ci. Agrárias*, Londrina, v. 21, n. 1, p. 3-8, mar, 2000.

RESUMO: Procedeu-se o teste de sensibilidade microbiana in vitro pelo teste de difusão com discos em 31 cepas de *Rhodococcus equi*, isoladas de afecções pulmonares em potros, frente a 20 antimicrobianos. Os maiores índices de sensibilidade de *R. equi* foram constatados para entromicina (100,0 %), rifampicina (96,8 %), ncomicina (93,6 %), josamicina (90,4%) e gentamicina (90,4 %). Os maiores índices de resistência do agente foram verificados para cefalexina (100,0%), lincomicina (100,0%), cefalotina (96,8 %), oxacilina (96,8 %), penicilina G (96,3 %), amoxicilina (90,3 %) e sulfametoxazol/trimetoprim (83,8 %). A alta sensibilidade das cepas de *R. equi* para a josamicina, sugere a possibilidade de utilização da droga como alternativa no tratamento da rodococose em potros.

PALAVRAS-CHAVE: *Rhodococcus equi*, sensibilidade microbiana, tratamento.

INTRODUÇÃO

Rhodococcus equi (*R. equi*) é reconhecido como organismo intracelular facultativo, ubíquo, de caráter oportunista, refratário à terapia antimicrobiana convencional, relacionado a diferentes afecções no homem e em animais (Barton & Hughes, 1980; Linder, 1997).

A primeira descrição de *R. equi*, em animais, foi realizada por Macmussorn, em 1923, na Suíça, em equino apresentando pneumonia granulomatosa crônica (Macmussorn, 1923 *apud* Prescott, 1991). Estudos subseqüentes, tem identificado o microrganismo como o agente causal mais importante de processos respiratórios em potros (Giguère & Prescott, 1997).

Além de distúrbios respiratórios em equinos jovens, *R. equi* tem sido associado à outras manifestações clínicas em diferentes espécies de interesse econômico e em animais silvestres, destacando-se quadros de enterite, linfadenite, aborto, masite, dermatite e piometra (Barton & Hughes, 1980; Prescott 1991).

No Brasil, *R. equi* também tem sido considerado como importante agente de pneumonia de caráter abscedante em potros, caracterizado pelo difícil tratamento (Corrêa & Corroa, 1992; Langoni 1994).

No homem, a rodococose é apontada como doença emergente, relacionada à indivíduos severamente comprometidos, incluindo convalescentes de transplantes, alcoólatras, pacientes com neoplasias malignas ou sob terapia imunossupressiva (Doig *et al.*, 1991; Prescott, 1991; Linder, 1997). Em anos recentes, é crescente o número de casos de infecções por *R. equi* em pessoas acometidas pela síndrome da imunodeficiência adquirida-AIDS (Drancovrt *et al.*, 1992; Donisi *et al.*, 1996; Mosser & Hondalus, 1996). ou mesmo em indivíduos saudáveis, especialmente crianças (Macgowan & Mangano, 1991). A transmissão do *R. equi* para o homem, tem sido atribuída ao contato recente com animais, principalmente da espécie equina (Doig *et al.*, 1991), ou à exposição ao agente no ambiente, geralmente secundária à lesões transcutâneas (Proscott, 1991).

¹ Professores da Disciplina de Doenças Infecciosas dos Animais. Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública-DHVSP, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ)-UNESP Fone (014) 6802-5270, Fax 6802.6075, CP-560, 18618-000, Botucatu-SP.

² Acadêmico de Medicina veterinária-FMVZ-UNESP Botucatu-SP. Bolsista de Iniciação Científica. Programa PIBIC-CNPq-UNESP.

³ Auxiliar técnico-DHVSP-FM VZ-UNESP - Botucatu-SP.

⁴ Residente na área de Doenças Infecciosas dos Animais-OHVSr⁴-FMVZ-UMESP/Botucatu-SP

Determinados fatores de virulência e mecanismos de evasão do sistema imune possibilitam ao *R. equi* multiplicar-se no interior de fagócitos (neutrófilos e macrófagos), dificultando o estabelecimento de resposta imune adequada, induzindo lesões do tipo piogranulomatosa (Hines *et al.*, 1997), levando, conseqüentemente, a processos de difícil resolução tecidual e refratários aos tratamentos com antimicrobianos convencionais (Vivrette, 1992),

Os mecanismos que permitem a viabilidade do *R. equi* em fagócitos, condicionam a efetividade da terapia ao uso de drogas lipofílicas, como a eritromicina e a rifampicina, que possuem capacidade de penetração em neutrófilos, macrófagos (Hillidge, 1986) e em material caseoso (Giguère & Prescott, 1997).

Estudos conduzidos na investigação da sensibilidade microbiana de *R. equi*, isolado de diferentes afecções em animais, apontam que as drogas de maior efetividade "in vitro", incluem antimicrobianos do grupo dos macrolídeos (eritromicina), quinolonas (enrofloxacina, ciprofloxacina), aminoglicosídeos (gentamicina, amicacina, neomicina) e rifampicina, além de associações entre a rifampicina e eritromicina ou ácido clavulânico e ticarcilina (Woolcock & Multimer, 1930; Hillidge, 1987; Sparks *et al.*, 1988; Prescott, 1991; Giguère & Prescott, 1997; Pronost *et al.*, 1998). A associação entre rifampicina e eritromicina apresenta efeito sinérgico "in vitro" e "in vivo" em cepas de *R. equi* (Prescott & Nicholson, 1984), constituindo-se, atualmente, no tratamento de eleição da rodococose em potros (Prescott, 1991; Pronost *et al.*, 1998).

As limitações no sucesso terapêutico direcionado às infecções por *R. equi*, fundamentado no emprego de antimicrobianos, tanto no homem quanto em animais, têm motivado estudos de sensibilidade *in vitro* do agente, ensaios com novas drogas e suas associações, visando maior efetividade na terapia da rodococose (Hillidge, 1987; Harvey & Sunstrun, 1991; Drancourt *et al.*, 1992; Giguère & Prescott, 1997).

Diferentes antimicrobianos vêm sendo investigados alternativamente (*in vitro*, *in vivo* ou em animais de laboratório) na terapia da rodococose, incluindo amicacina, vancomicina, clindamicina, lincomicina, penicilina/gentamicina, ticarcilina/ácido clavulônico, entre outros. Entretanto, a maioria destas drogas têm apresentado resultados controversos ou insatisfatórios em grande parte destes estudos direcionados à terapia antimicrobiana alternativa

do *R. equi* (Sweeney *et al.*, 1987; Sparks *et al.*, 1989; Prescott, 1991; Nordmann *et al.*, 1992). A reduzida efetividade destas drogas decorre, provavelmente, da resistência do agente a determinados grupos de antimicrobianos (natural ou adquirida, do alto custo destes medicamentos, das reações locais após a aplicação de produtos via intramuscular, das reações sistêmicas em animais tratados por período prolongado, ou mesmo, por descontinuidade do tratamento (Doig *et al.*, 1991; Prescott, 1991; Giguère & Prescott, 1997).

A josamicina constitui-se em um antimicrobiano do grupo dos macrolídeos, originada do *Streptomyces narbonensis* (Tavares, 1996a), indicada, originalmente, para o tratamento (via oral) de afecções pulmonares de suínos e aves.

O princípio ativo da josamicina não sofre inativação gástrica, apresenta alta absorção intestinal, baixa toxicidade, rápida concentração sérica e pulmonar, e ação bactericida, especialmente para microrganismos gram-positivos (Tavares, 1996a), mediante sua ação no ribossoma, interferindo na síntese protéica bacteriana. A droga possui propriedades de estimulação inespecífica da resposta imune, incluindo quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e células NK (*natural killer*), além da penetração nestas células inflamatórias, favorecendo a sua distribuição no organismo (Virbac, 1999).

Neste sentido, o presente estudo objetivou investigar a sensibilidade *in vitro* de cepas de *R. equi*, isoladas de afecções pulmonares em potros, frente à josamicina.

1 MATERIAL E MÉTODO

Foram examinadas 29 cepas de *R. equi*, isoladas de afecções pulmonares em potros, provenientes do material de rotina do Laboratório de Diagnóstico Microbiológico de Enfermidades Infecciosas dos Animais, do Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia-UNESP/Campus de Botucatu-SP; do Laboratório de Bacteriologia do Departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Universidade Federal de Santa Maria-RS e da Coleção de Culturas do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo-SP.

Adicionalmente, foram utilizadas como controle duas cepas de *R. equi* (ATCG 33.701-e ATCC 33.701+), cedidas pelo Instituto de Biociências da UNESP/Botucatu-SP, provenientes da Faculdade de

"Josamicina — Alplucine* — Virbac do Brasil

Medicina Veterinária de Ontário (Guelph), Canadá; perfazendo a avaliação de 31 cepas do agente.

Todas as cepas de *R. equi* foram submetidas ao Leste de sensibilidade microbiana - método de difusão com discos - (Bauer *et al.*, 1966), utilizando os seguintes antimicrobianos: amicacina (30 mcg), amoxicilina (10 mcg), ampicilina (10 mcg), canamicina (30 mcg), cefalexina (30 mcg), cefalotina (30 mcg), ciprofloxacina (5 mcg), cloranfenicol (30 mcg), enrofloxacina (5 mcg), entremicina (15 mcg), estreptomicina (10 mcg), gentamicina (10 mcg), josamicina (150 mcg), lincomicina (2 mcg), neomicina (30 mcg), oxacilina (5 mcg), penicilina G (10 UI), rifampicina (5 mcg), sulfametoxazol/trimetoprim (25 mcg) e tetraciclina (30 mcg).

Tabela 1 - Sensibilidade microbiana, na prova de difusão com discos, em 31 cepas de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros.

Antimicrobianos	sensibilidade		
	S (%)	I (%)	R (%)
Amicacina (30 mcg)	18 (58,0)	9 (29,0)	4 (13,0)
Amoxicilina (10 mcg)	3 (9,7)	0 (-)	28 (90,3)
Ampicilina (10 mcg)	4 (13,0)	4 (13,0)	23 (74,0)
Canamicina (30 mcg)	0 (-)	9 (29,0)	22 (71,0)
Cefalexina (30 mcg)	0 (-)	0 (-)	31 (100,0)
Cefalotina (30 mcg)	1 (3,2)	0 (-)	30 (96,8)
Ciprofloxacina (5 mcg)	20 (64,5)	10 (32,3)	1 (3,2)
Cloranfenicol (30 mcg)	6 (19,3)	19 (61,4)	6 (19,3)
Enrofloxacina (5 mcg)	11 (35,5)	14 (45,2)	6 (19,3)
Eritromicina (15 mcg)	31 (100,0)	0 (-)	0 (-)
Estreptomicina (10 mcg)	17 (54,8)	7 (22,6)	7 (22,6)
Gentamicina (10 mcg)	28 (90,4)	2 (6,4)	1 (3,2)
Josamicina (150 mcg)	28 (90,4)	3 (9,6)	0 (-)
Lincomicina (2 mcg)	0 (-)	0 (-)	31 (100,0)
Neomicina (30 mcg)	29 (93,6)	0 (-)	2 (6,4)
Oxacilina (5 mcg)	1 (3,2)	0 (-)	30 (96,8)
Penicilina G (10 UI)	1 (3,2)	0 (-)	30 (96,8)
Rifampicina (5 mcg)	30 (96,8)	0 (-)	1 (3,2)
Sulfametoxazol / Trimetoprim (25 mcg)	0 (-)	5 (16,2)	26 (83,8)
Tetraciclina (30 mcg)	2 (6,4)	18 (58,1)	11 (35,5)

S = cepas sensíveis

I = cepas com sensibilidade intermediária

R = cepas resistentes

% = porcentagem

2 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a sensibilidade microbiana de cepas de *R. equi*, isoladas de afecções pulmonares em potros, utilizando-se 20 diferentes antimicrobianos. Verificou-se que os maiores índices de sensibilidade do *R. equi* foram constatados para eritromicina (100,0 %), rifampicina (96,8 %), neomicina (93,6%), josamicina (90,4 %) e gentamicina (90,4 %). Em contraste, os maiores índices de resistência do agente foram verificados para cefalexina (100,0

lincomicina (100,0 %), cefalotina (95,3 %), oxacilina (96,8 %), penicilina G (96,8 %), amoxicilina (90,3 %) e sulfametoxazol/trimetoprim (83,8 %).

3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A elevada resistência ou sensibilidade intermediária (parcial) *in vitro* em grande parte das cepas de *R. equi* frente aos diferentes antimicrobianos utilizados no presente estudo (Tabela 1), com exceção de drogas como a eritromicina e a rifampicina, concorda com os achados de outros estudos de sensibilidade *in vitro* do agente a diferentes antibióticos e quimioterápicos (Giguère & Prescott, 1997; Pronost *et al.*, 1993). Este resultado reforça a indicação da associação entre a eritromicina e a rifampicina, como drogas de primeira escolha na terapia da rodococose pulmonar em potros.

Apesar da indicação da rifampicina e eritromicina para a maioria dos casos de infecções pulmonares por *R. equi* em potros, outros antimicrobianos têm sido empregados de forma alternativa, em virtude de determinados fatores limitantes na manutenção da terapia da rodococose, com a associação destas drogas. Estas limitações incluem, principalmente, a resistência (simples ou adquirida) de cepas de *R. equi*, o alto custo destes medicamentos, ou a ocorrência de reações orgânicas indesejáveis em animais tratados por longo período com a rifampicina e/ou eritromicina (Hillidge, 1986; Prescott, 1991; Giguère & Prescott, 1997).

Dentre as drogas investigadas como alternativas no tratamento, destaca-se o grupo das quinolonas, como a enrofloxacina e ciprofloxacina. Apesar das quinolonas apresentarem alta concentração em fagócitos como a rifampicina e eritromicina, e possuírem apresentação para administração por via oral (com a vantagem de poderem ser prescritas em intervalos de 24 horas), este grupo de drogas não apresenta, até o momento, indicação para a espécie equina. Adicionalmente, a administração oral de enrofloxacina por período prolongado, tem desencadeado, experimentalmente, quadros de laminite, lesões de cartilagem e articulares, além de várias cepas de *R. equi* demonstrarem altos índices de sensibilidade intermediária (Giguère & Prescott, 1997), resultado também obtido no presente estudo (Tabela 1), o que provavelmente tem desencorajado a sua aplicação na espécie equina.

Altas doses da associação trimetoprim-sulfametoxazol têm sido preconizadas na terapia de afecções pulmonares em potros por *R. equi*, exclusivamente em estágios iniciais da infecção, sem evidência de marcada abscedação pulmonar (Wilson, 1992). Entretanto, esta associação tem

demonstrado baixa eficiência em animais com pneumonia abscedante pronunciada, decorrente, provavelmente, da reduzida penetração destas drogas em fagócitos e em material caseoso (Giguère & Prescott, 1997). O grande número de cepas de *R. equi* parcialmente sensíveis ou resistentes *in vitro* à associação trimetoprim-sulfametazol observado no presente estudo (Tabela 1), aliado a reduzida capacidade de penetração intracelular e em processos purulentos destas drogas (Giguère & Prescott, 1997), tendem a limitar a indicação desta associação na terapia da rodococose em potros.

A administração de penicilina G, via endovenosa, têm demonstrado efetividade em determinados casos de pneumonia abscedante por *R. equi* em potros (Gay *et al.*, 1981). Em contraste, no presente estudo, verificou-se altos índices de resistência à penicilina e a derivados do anel 8 lactâmico (amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefalotina e oxacilina) [Tabela 1]. Estes resultados coincidem com outros ensaios de sensibilidade *in vitro* do *R. equi*, que têm demonstrado elevada resistência do agente à penicilina e aos derivados B lactâmicos. A resistência do *R. equi* a este grupo de drogas (natural ou adquirida no decorrer da terapia), a baixa penetração celular ou no foco piogranulomatoso, e a dificuldade de aplicação e manutenção da terapia por período prolongado com a penicilina G (via intravenosa) ou a penicilina benzatina (via

restringem a indicação dos derivados 8 lactâmicos na rodococose em potros, ou sugerem que os mesmos sejam utilizados em associação com outros antimicrobianos (Prescott, 1991).

Considerando que, a josamicina foi preconizada originalmente para outras espécies, não foi possível obter na literatura especializada consultada, dados que permitissem a avaliação de efetividade da droga frente às cepas de *R. equi*, comparativamente a outros antimicrobianos comumente utilizados na espécie equina.

No presente estudo, a gentamicina e a neomicina apresentaram, respectivamente, efetividade igual ou levemente superior à josamicina. Apesar deste resultado, constatou-se cepas resistentes a estes aminoglicosídeos, ao contrário da josamicina (Tabela 1). Ainda que estas drogas tenham apresentado alta similaridade de ação frente às cepas de *R. equi*, o desenvolvimento de nefrotoxicidade após a administração prolongada de aminoglicosídeos (como a gentamicina e neomicina), a reduzida absorção oral da neomicina (Tavares, 1996b) e a ocorrência de resistência das cepas estudadas

frente à gentamicina e a neomicina (Tabela 1), tendem a limitar a indicação dos aminoglicosídeos como alternativos na terapia da rodococose. comparativamente à josamicina.

Embora as cepas de *R. equi* tenham demonstrado alta sensibilidade a eritromicina no presente ensaio *in vitro* (Tabela 1), e este antimicrobiano seja considerado de eleição para a associação com a rifampicina na terapia da rodococose em potros (Prescott, 1991; Pronost *et al.*, 1993), o uso prolongado deste macrolídeo, por via oral, tem sido associado à complicações orgânicas, incluindo anorexia, cólicas leves, diarreia e úlcera gástrica (Prescott & Hoffmen, 1993). Adicionalmente, o uso da eritromicina por via intramuscular, pode ocasionar inflamações no ponto de aplicação (Hillidge, 1986), além da ocorrência de cepas resistentes no decorrer da terapia (Prescott & Sweeney, 1985). A josamicina também possui apresentação para administração via oral, com alta absorção intestinal e sem sinais de toxicidade quando prescrita por período prolongado na terapia de afecções pulmonares em outras espécies (Virbac, 1999). Estas características da droga sugerem a possibilidade do emprego da josamicina, em potros, como alternativa terapêutica para animais com reações adversas à eritromicina.

Os casos de pneumonia em potros por *R. equi*, ocorrem em sua maioria, até o sexto mês de idade, com alta frequência entre o segundo e terceiro

meses, que coincide com o período de transição de imunidade passiva, adquirida pelo colostro, e o início da imunidade ativa efetiva do animal contra o agente (Pronost *et al.*, 1998). Neste sentido, o aumento da quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos e células NK em animais tratados com a josamicina (Virbac, 1999), poderia contribuir na resposta imune de potros com rodococose, atuando como complementar à ação antimicrobiana da droga. Adicionalmente, a alta concentração pulmonar da josamicina, associada a capacidade de penetração intracelular da droga em material caseoso (Virbac, 1999), poderiam favorecer a resolução de processos pulmonares desencadeados pelo *R. equi*, caracterizados pela alta refratância à terapia antimicrobiana convencional.

Apesar da josamicina ter sido originalmente desenvolvida para a terapia de patógenos respiratórios de suínos e aves, a alta concentração terapêutica pulmonar da droga, a estimulação do sistema imune e a facilidade da prescrição para terapia via oral, são características que favoreceriam a ação deste antimicrobiano em infecções pulmonares por *R. equi* em potros. Inere-se no presente estudo, que a alta efetividade da josamicina nas cepas estudadas de *R. equi*, aliada a ausência de resistência do agente à droga, permitem sugerir este antimicrobiano como provável alternativa na terapia deste patógeno de relevante importância em sanidade equina e no contexto de saúde pública.

RIBEIRO, M. C.; CARVALHO FILHO, A. S. DE; MEGID, J.; LISTONI, F. J. P.; DIAS JÚNIOR, J. G. In vitro effect of josamycin in strains of *Rhodococcus equi* isolated from pulmonary infections in foals. *Semina: CL Agrárias*, Londrina, v. 21, n. 1, p. 3-8, mar. 2000.

ABSTRACT: Antimicrobial susceptibility test was performed in thirty-one samples of *Rhodococcus equi* isolated from lung infections in foals. Among the antimicrobials tested, erythromycin (100,0%), rifampin (96,3%), neomycin (93,6%), Josamycin (90,4%) and gentamicin (90,4%) presented the highest sensitivity against *R. equi*. The most-common occurrence of resistance was observed from cephalexim (100,0%), lincomycin (100,0%), cephalothin (96,3%), oxacillin (96,8%), penicillin G (96,8%), amoxicillin (90,3%) and trimethoprim/sulfamethoxazole (83,8%). The highest susceptibility of the *R. equi* to josamycin, suggest the drug as alternative for therapy of *R. equi* infections in foals.

KEY WORDS: *Rhodococcus equi*, microbial susceptibility, treatment.

AGRADECIMENTOS

A Profa, Dra. Agueda Castagna de Vargas do Laboratório de Bacteriologia da Universidade Federal de Santa Maria-RS, e a Coleção de Culturas do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo-SP, pela cessão de cepas de *Rhodococcus equi* isoladas de afecções pulmonares em potros.

Ao Instituto de Biociências da UNESP - Botucatu-SP, pela cessão das cepas controle de *Rhodococcus equi* (ATCC 33.701-e ATCC 33.701+).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARTON. M.D.; HUGHES. K.L. *Corynebacterium equi*: a review. *Vet. Bull.*, v. 50, p. 65-30. 1980.
- BAUER, A.V.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS. J. C.; TURCK, M.; Antibiotic susceptility testing by a standardized single disk method. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 45. p. 493-496. 1996.
- CORRÊA. W.M.; CORRÊA, C. N.M. Gênero *Corynebacterium*. In: *Enfermidades infecciosas dos Mamíferos Domésticos*. 2. ed.; Rio de Janeiro: Medsi. 1993. p. 133-137-
- DOIG. C.; GILL. M.J.; CHURCH. D. L. *Rhodococcus equi*-an easily missed oppurtunistic pathogen. *Scand. J. Infect. Dis.* v. 23. p. 1-6. 1991.
- DONISI, A.; SUARDI. M.C.; CASARI. S.; LONGO, M.; CADEO. G.P.; CAROSI. G. *Rhodococcus equi* infectin in HIV-infected patients. *AIDS*, v. 10. p. 359-62. 1996.
- DRANCOURT, M.; BONNET. E.; GALLAJS, H.; PELOUX, Y.; RAOULT. D. *Rhodococcus equi* infcctions in patients with AIDS. *J. INFOCT.* v. 24, p. 123-131, 1992-
- GAY, G.C.; SLOSS. V.; WRIGLEY, R.H.; HORSEY, R. The treatment of pneumonia in foals caused by *Rhodococcus (Corynebacterium) equi*. *Austr. Vet. J.*, v. 57. p. 150-161, 1931.
- GIGUÈRE. S.; PRESCOTT, J.R Clinical manifestations. diagnosis, treatment. and prevention of *Rhodococcus equi* infections in foals. *Vet. Microbiol.* v. 56, p. 313-334, 1997.
- HARVEY, R.L.; SUNSTRUN. J.C. *Rhodococcus equi* infection in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev. Infect. Dis.*, v. 13. p. 139-145. 1991.
- HILLIDGE. C.J. Review of *Corynebacterium (Rhodococcus) equi* lung abscesses in foals: *Pathogenesis*. diagnosis and treatment. *Vet. Rec.*, v. 13, p. 261-264. 1936.
- HILLIDGE, C.J. Use of erythromycin-rifampicin combination in treatment of *Rhodococcus equi* pneumonia *Vet. Microbiol.*, v. 14, p. 337-342, 1937.
- HINES.S.A.; KANALY S.T.; BYRNE. B.A.; PALMER, G.H. Immunity to *Rhodococcus equi*. *Vet. Microbiol.*, v. 56. p. 177-135. 1997-
- LANGONI. H. Rodococose. *Uma maneira diferente de falar depneumoniaempotroscusadapelo Rhodococcus equi. Hippus.* p. 57-59, fev. 1994.
- LINDER. R. *Rhodococcus equi* and *Corynebacterium haemolyticum*. Two "Coryneform" bactéria increasingly recognized as agents of human infection. *Emerg. Infect. Dis.*, v. 3. p. 1-10, 1997.
- MACCOWAN. K.L.; MANGAWO, M.F. Infections On *Rhodococcus equi* in children. *Diagn. Microbiol. infect. Dis.*, v. 14. p. 347-352, 1991.
- MOSSER. D.M.; HONDALUS. M.K. *Rhodococcus; equi* an emerging opportunistic pathogen. *Trends Microbiol.* v. 4. p. 29-33. 1996
- NORDMANN, P.; KERESTEDJAN, J. J.; RONCO. E. Theraphy of *Rhodococcus equi* disseminated infections in nude mice. *Antimicr. Agents Chemother.* v. 36, p. 1244-1248, 1992.
- PRESCOTT, J.F. *Rhodococcus equi*: an Animal and Human Pathogen. *Clinical Microbiol. REV.* v. 4. p. 20-34. 1991.
- PRESCOTT. J.R; HOFFMAN. A.M. *Rhodococcus equi*. *Vet. Clin. North Am. Equino Pract.* v.9, p. 376-384. 1993.
- PRESCOTT, J.R.; NICHOLSON. V.M. The effect of combinations of selected antibiotics on the growth of *Corynebacterium equi*. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* v. 7, p. 61-64. 1984.
- PRESCOTT. J.F.; SWEENEY, C. R. Treatment of *Corynebacterium equi* pneumonia; in foals: a review. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, v. 137, p. 725-727, 1985.
- PRONOST, S.; FORTIER, G.; LEGENDRE. M.F.; OGAWA, K.; SASAKI. Y.; COLLOBERT. C.; TAOUJI, S.; TAKAI, S. *Rhodococcus equine*: nouvelles approches et bilan de trois anées d'études au laboratoire. *Prat. Vét. Equine*, v. 30. p. 57-65, 1998.
- SPARKS, S.E.; JCNES, R.L.; KILGORE, W.R. In vitro susceptibility of bacteria to ticarcillin-clavutonic acid combination. *Am. J. Vet. Res.* v. 49, p. 203S-2040. 1998.
- SWEENEY, O.R.; SWEENEY, R.W.; DIVERS. T.J. *Rhodococcus equi* pneumonia in 48 foals: Response to antimicrobial therapy. *Vet. Microbiol.* v. 14, p. 323-336, 1987.
- TAVARES, W. Macrolídeos, Lincossamidas e Estreplograminas. In: MANUAL de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos, 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996a. p. 481.
- TAVARES, W. Aminociclítóis Aminoglicosídeos- In: MANUAL de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos. 2. ed. São Paulo; Atheneu, 1996b. p. 408-412.
- VIRBAC. Alplucine', O antibiótico imuno-estimulante para melhores performances Manual Técnico. (Departamento Técnico). Sao Paulo. 1999. 18 p.
- VIVRETTE. S. The diagnosis, treatment, and prevention of *Rhodococcus equi* pneumonia in foals. *Vet. Med.*, v. 87, p, 144-140, 1992.
- WILSON, W.O. Foal pneumonia. In: CURRENT Therapy in Equine Medicine. 3. ed- Philadelphia: W.B. Saunders. 1992. p.466-473.
- WOOLCOCK. J.B.; MULTIMER, M,D. *Corynebacterium equi*: in vitro susceptibility to twenty-six antimicrobial agents. *Antimicr. Agents Chemother.*, v. 13, p. 976-977. 1980.