

**Escola Superior de Ensino do Instituto Butantan**  
**Programa de Pós-graduação *Lato Sensu***  
**Especialização em Biotérios**

**Júlia Zago Castelli**

**Principais Agentes Infecciosos e Oportunistas de Camundongos e Ratos**

**São Paulo**  
**2024**

**Júlia Zago Castelli**

**Principais Agentes Infecciosos E Oportunistas De Camundongos e Ratos**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Especialização em Biotérios do Programa de Pós-graduação *Lato Sensu* da Escola Superior do Instituto Butantan como requisito básico para a obtenção do título de Especialista em Biotérios.

Orientador (a): Daniele Masselli Rodrigues Demolin

**São Paulo**

**2024**

**Catálogo na Publicação  
Instituto Butantan  
Dados inseridos pelo(a) aluno(a)**

Castelli, Júlia Zago

Principais Agentes Infecciosos E Oportunistas De Camundongos e Ratos / Júlia Zago Castelli ; orientador(a) Daniele Masselli Rodrigues Demolin - São Paulo, 2024.  
70 p.

Monografia (Especialização) - Escola Superior do Instituto Butantan, Programa de Pós-Graduação Lato Sensu - .  
Versão corrigida final

1. Biotério 2. Ficha técnica. 3. Doenças. 4. Monitoramento Sanitário I. Demolin, Daniele Masselli Rodrigues . II. Instituto Butantan. III. Programa de Pós-Graduação Lato Sensu - . IV. Título.

Geração por Sistema Automatizado.  
Bibliotecária Bruna Marques CRB8-9303 - Responsável Técnica

## AUTORIZAÇÃO PARA ACESSO E REPRODUÇÃO DE TRABALHO

Eu, Júlia Zago Castelli, aluno(a) do Curso de Especialização em Biotérios, autorizo a divulgação do meu trabalho de conclusão de curso por mídia impressa, eletrônica ou qualquer outra, assim como a reprodução total deste trabalho de conclusão de curso após publicação, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

Prazo de liberação da divulgação do trabalho de conclusão de curso após a data da avaliação:

- Imediato  
 06 meses  
 12 meses  
 Outro prazo \_\_\_\_\_ Justifique:

São Paulo, 01 de maio de 2024

.....  
aluno(a)

De acordo: Daniele Masselli Rodrigues Demolin  
Orientador(a): Daniele Masselli Rodrigues Demolin

DRA. DANIELE MASSELLI RODRIGUES DEMOLIN  
Diretora do Centro Multidisciplinar  
para Investigação Biológica  
CEMIB/UNICAMP  
Matr.: 25210-7

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Dra. Daniele Masselli Rodrigues Demolin, pela oportunidade e apoio.

À Dra. Vânia pela oportunidade e ensinamentos.

Aos queridos amigos da turma de especialização pela troca de experiências, risadas e ótimos momentos. Aprendi muito com todos vocês dentro e fora da sala de aula.

Aos professores, agradeço pelos ensinamentos, atenção, disponibilidade, respeito e o espírito de coleguismo sempre presente.

Agradeço especialmente aos queridos e amados amigos: Ana Tada, Maria Rita Gonçalves, Cássia Alves, Rafael Maximo e Ralph Lins, por todo o apoio e amizade.

À minha querida mãe “ratóloga”, que sempre incentivou os meus estudos.

Por fim, aos animais de laboratório, que merecem o nosso profundo respeito.

## RESUMO

CASTELLI, Júlia. **Principais Agentes Infecciosos E Oportunistas De Camundongos e Ratos** 2024. 70 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Biotérios) – Escola Superior do Instituto Butantan, São Paulo, 2024.

A crise da reprodutibilidade na pesquisa biomédica e que envolve o uso de animais de laboratório em testes pré-clínicos, tem cada dia mais, buscado por novas alternativas e soluções. Desta forma, a qualidade dos animais utilizados em pesquisas científicas é fundamental para garantir a confiabilidade e a replicabilidade dos resultados obtidos. O programa de monitoramento sanitário é essencial para identificar e controlar a presença de agentes patogênicos na colônia e no ambiente, garantindo um controle eficiente das condições das barreiras sanitárias e um status sanitário definido. Considerando que os animais de laboratório podem ser portadores assintomáticos de patógenos, a combinação do monitoramento sanitário com a identificação de sinais clínicos é crucial para avaliar a condição de saúde dos animais. O objetivo deste trabalho é trazer um compilado de informações sobre os principais agentes patogênicos e oportunistas que acometem os animais de laboratório, camundongos e ratos, com ênfase na elaboração de fichas técnicas específicas, que contribuirão com todos os profissionais envolvidos com a experimentação animal.

**Palavras-chave:** Biotério. Boletim técnico. Doenças. Monitoramento Sanitário. Animais de laboratório. Agentes infecciosos.

## ABSTRACT

CASTELLI, Júlia. **Main Infectious and Opportunistic Agents of Mice and Rats** 2024. 70 p. Monograph (Specialist in Animal Facilities) – Escola Superior do Instituto Butantan, São Paulo, 2024.

The reproducibility crisis in biomedical research, which involves the use of laboratory animals in preclinical testing, has increasingly sought new alternatives and solutions. Thus, the quality of animals used in scientific research is crucial to ensure the reliability and replicability of the results obtained. The sanitation monitoring program is essential for identifying and controlling the presence of pathogens in the colony and environment, ensuring efficient control of sanitary barriers' conditions and a defined sanitary status. Considering that laboratory animals can be asymptomatic carriers of pathogens, the combination of sanitation monitoring with the identification of clinical signs is crucial for assessing the animals' health condition. The objective of this work is to provide a compilation of information on the main pathogenic and opportunistic agents that affect laboratory animals, mice, and rats, with emphasis on the development of specific technical sheets, which will contribute to all professionals involved in animal experimentation.

**Keywords:** Technical Sheet. Diseases. Sanitary Assessment. Laboratory Animals. Infectious Agents.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Parâmetros fisiológicos de camundongos, ratos, coelhos e cobaias.....	19
<b>Tabela 2</b> - Sinais clínicos não associados à patógeno em roedores.....	20
<b>Tabela 3</b> - Lista de agentes infecciosos e sua frequência de monitoramento em ratos.....	20
<b>Tabela 4</b> - Lista de agentes infecciosos e sua frequência de monitoramento em camundongos.....	21



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Histórico do uso de animais na pesquisa científica no Brasil</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Monitoramento Sanitário</b> .....	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>20</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1 MÓDULO I: DOENÇAS VIRAIS</b> .....	<b>21</b>
4.1.1 Astrovírus murino .....	21
4.1.2 Rotavirus .....	21
4.1.3 Vírus da Ectromelia (Mousepox) .....	22
4.1.4 Hantavírus .....	23
4.1.5 Vírus da Coriomeningite Linfocítica .....	23
4.1.6 Vírus da Hepatite murina.....	24
4.1.7 Parvovírus de camundongo (Minute vírus of mice, Mouse parvovirus).....	25
4.1.8 Parvovirus de Ratos (Kilham rat virus, Rat Minute Virus, Toolan H-1, Rat Parvovirus) .....	26
4.1.9 Norovirus murino .....	27
4.1.10 Reovírus tipo 3 (REO-3).....	27
4.1.11 Vírus da Pneumonia Murina (PVM).....	28
4.1.12 Mouse Adenovirus (MAV) .....	29
4.1.13 Sendai Virus (SV).....	29
<b>4.2 MÓDULO II: DOENÇAS BACTERIANAS</b> .....	<b>30</b>
4.2.1 Helicobacter spp.....	30
4.2.2 Pasteurella pneumotropica / Rodentibacter spp.....	31
4.2.3 Streptococci B-Haemolytic .....	31
4.2.4 Streptococcus pneumoniae.....	32
4.2.5 Citrobacter rodentium.....	33
4.2.6 Clostridium piliforme (Tyzzer).....	34
4.2.7 Corynebacterium kutscheri.....	35

4.2.8 Mycoplasma pulmonis.....	35
4.2.9 Salmonella spp.....	37
4.2.10 Streptobacillus moniliformis.....	37
4.2.11 Filobacterium rodentium (Cilia-associated respiratory bacillus - CAR bacillus).....	38
<b>4.3 MÓDULO III: ECTO e ENDOPARASITAS .....</b>	<b>39</b>
4.3.1 Ácaros (ectoparasitas) .....	39
4.3.2 Protozoários intestinais .....	40
4.3.3 Oxiurídeos .....	41
<b>5 CONCLUSÕES .....</b>	<b>42</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>48</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Histórico do uso de animais na pesquisa científica no Brasil**

O uso de modelos animais no estudo de anatomia e fisiologia remonta ao século VI a.C., e seu uso na busca do conhecimento médico e pesquisa foram continuados por milênios (ERICSSON; CRIM; FRANKLIN, 2013). A pesquisa científica na área biomédica começou a ser introduzida no Brasil no final do século XIX, por conta das epidemias que ameaçavam os interesses econômicos do país. Em 1899, houve um surto epidêmico que atingiu a cidade de Santos, preocupando os imigrantes que estavam no país a fim de substituir o trabalho das pessoas – até então – escravizadas. Uma vez confirmada a presença da peste bubônica no país, inúmeros foram os esforços para implantação de vacinas e soro contra este agente. Nesta época, houve uma reorganização dos serviços sanitários, marcada pela criação dos laboratórios atualmente denominados: Instituto Adolfo Lutz, Instituto Oswaldo Cruz e o Instituto Butantan. Estes institutos tiveram um papel crucial no controle das epidemias e, fundamentalmente, na instauração da pesquisa na área biomédica no país (LAPCHIK; MATTARAIA; KO, 2017).

Em 1934, com a criação da Universidade Estadual de São Paulo, pesquisadores de diferentes áreas atuaram junto ao governo, visando apoiar a carreira do pesquisador no Brasil. A criação das agências de fomento como Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) (1950), Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (1951), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (1960) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) (1967), permitiram a formação de novos pesquisadores e implantação de cursos de pós-graduação a nível nacional, consolidando o uso de animais em pesquisas científicas. Apesar do crescente entendimento da relevância do uso de animais, neste primeiro momento, os animais de laboratório eram tratados apenas como instrumento de trabalho.

Em seguida, uma série de dificuldades foram enfrentadas por pesquisadores brasileiros para divulgar os seus resultados em periódicos de alto impacto, em razão da baixa qualidade dos animais utilizados nas pesquisas. Este fato, estimulou tanto as agências de fomento como as Sociedades Brasileiras de cada área, a iniciar discussões com o objetivo de instalar colônias de animais certificados.

Desta forma, programas especiais da FAPESP foram criados, inicialmente contemplando 3 Instituições (UNICAMP, USP e Escola Paulista de Medicina) para instalar biotérios com infraestrutura adequada e profissionais capacitados. Desde então, esse movimento tem impulsionado a pesquisa médico-biológica em nosso país, que está em constante evolução, especialmente considerando que a Ciência em Animais de Laboratório (CAL) é altamente dinâmica.

Vale ressaltar que, com o aprimoramento do conhecimento e as práticas adotadas na CAL no decorrer do tempo, houve a necessidade da criação da Lei 11794 (Lei Arouca), para atender as questões legais e éticas. Esta lei, criada em 2008, estabelece – finalmente – procedimentos obrigatórios para o uso de animais em experimentos científicos, sendo considerada um marco bioético. A Lei Arouca também estabelece a criação do “Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal” (CONCEA) e das Comissões de Ética no Uso de Animais (CEUA's), definindo normativas legais e éticas para a utilização dos animais em instituições de ensino e pesquisa no país.

Diferentes espécies animais (camundongos, ratos, peixes, etc.) são amplamente utilizadas em pesquisas devido à sua adaptabilidade ao ambiente de laboratório e semelhança genética com os seres humanos. Mais de 90% do genoma do rato e do humano possuem regiões correspondentes de sintonia conservada, refletindo segmentos nos quais a ordem dos genes no ancestral comum mais recente foi conservada em ambas as espécies (WATERSTON; LINDBLAD-TOH, 2002).

Em razão dos avanços no desenvolvimento e das novas tecnologias de edição gênica (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014), o número de modelos animais geneticamente modificados tem aumentado exponencialmente, trazendo um novo cenário para a CAL. Dados obtidos do *International Mouse Strain Resource* (IMSR), uma base de dados que contempla vários repositórios Internacionais (Instituições), demonstram até o momento um total de 93.149 linhagens depositadas (<https://www.findmice.org/repository>) (INTERNATIONAL MOUSE STRAIN RESOURCE, 2024).

Esses modelos são altamente específicos e muitas vezes, complexos e assim, podem diferir em sua resposta imunológica, fenotípica a depender de seu background ou suas alterações genéticas e, portanto, podem apresentar sintomas diferentes e variar na gravidade do desenvolvimento da doença, apresentando-se mais ou menos susceptíveis ou resistentes. (BUCHHEISTER; BLEICH, 2021).

## 1.2 Monitoramento Sanitário

A validade de dados obtidos cientificamente depende de várias etapas do projeto de pesquisa, que devem ser realizadas com cuidado e precisão. Entre essas etapas, destacam-se o desenho experimental, a seleção do número apropriado de animais para o estudo, a análise estatística, a randomização, o controle de viés, a revisão por pares, a padronização dos experimentos e a escolha da espécie e linhagem adequadas para responder à pergunta experimental.

A padronização sanitária dos animais de laboratório constitui um importante pré-requisito para a reprodutibilidade dos resultados. A presença de patógenos pode afetar diretamente os animais e comprometer os resultados (BAKER, 1998), levando a conclusões falsas e resultados não fidedignos, contribuindo para a crise da reprodutibilidade (BAKER, 2016; VOELKL et al., 2020).

A manutenção constante de barreiras de bioexclusão, utilização de equipamentos de proteção individual e coletiva (EPI's e EPC's) e higienização adequada das instalações e a capacitação profissional, são aspectos fundamentais para prevenção da entrada e disseminação de patógenos na colônia de animais.

No entanto, o sistema de barreiras e procedimentos de bioexclusão não tornam a instalação livre dos agentes. Uma vez que um patógeno atinge a instalação ou a colônia, a depender da sua capacidade infectante, pode causar sinais clínicos visíveis. A observação de sinais clínicos e a correta identificação destes sinais, é importante, considerando conhecer primeiramente os parâmetros normais da espécie desejada, sejam as especificidades biológicas (**Tabela 1**) como as comportamentais. Além do entendimento da fisiologia básica da espécie, é fundamental identificar sinais clínicos não associados à patologias (**Tabela 2**). Por outro lado, no estabelecimento de um programa de monitoramento sanitário é fundamental, conhecer a epidemiologia dos agentes para um diagnóstico efetivo e adequado.

O monitoramento sanitário permite proteger a saúde e o bem-estar dos roedores de pesquisa, atestar a eficiência das barreiras sanitárias, detectar e eliminar doenças em estágios iniciais, prevenindo o estabelecimento de patógenos na colônia e conseqüente o efeito negativo na pesquisa (SHAIK *et al.*, 2022). O principal objetivo do monitoramento sanitário é, a partir da testagem dos animais, prover animais saudáveis e de qualidade para a pesquisa, identificando a presença de vírus, bactérias, endo e ectoparasitas, protozoários e fungos.

A FELASA ( *Federation of European Laboratory Animal Science Associations* ) é uma organização que contempla as associações europeias envolvidas com a ciência em animais de laboratório e que disponibiliza uma série de recomendações: agentes a testar, frequência de monitoramento, escolha das amostras, etc, sendo uma excelente referência para ser utilizada como base neste programa (**Tabelas 3 e 4**) (MÄHLER CONVENOR et al., 2014) .

A frequência de monitoramento dos agentes deve refletir o nível de risco que se aplica a uma unidade específica e o risco que a presença da doença representa para outras unidades. Também a frequência de testes pode ser determinada pelo tipo de colônia e pela incidência (taxa) de novas infecções. No entanto, determinar de forma confiável a incidência de infecções em uma colônia pode ser problemático, afinal muitas vezes não há registro das colônias ou salas de roedores amostradas. Uma alta prevalência pode ser usada em vez da incidência. Ainda assim, o monitoramento frequente também deve ser realizado para certos patógenos de baixa prevalência que, no entanto, comumente causam infecções relevantes (ALBERS et al., 2023).

O intervalo de monitoramento pode também ser determinada tanto pelas características biológicas do agente, pela prevalência e pelo potencial efeito em um programa de pesquisa em andamento (MÄHLER et al., 2014).

Com relação às amostras, é imprescindível a testagem de materiais biológicos (linhagens celulares, tumores, soros e anticorpos) utilizados em pesquisas *in vivo*, pois agentes que colocam em risco a vida dos animais - e até mesmo zoonoses - podem ser transferidos para os animais ou inoculados em humano em caso de acidentes. Este é um importante exemplo que culmina no aumento e na rápida disseminação dos agentes nas colônias. Pesquisadores colaboradores podem compartilhar tecidos infectados e assim contribuir involuntariamente para a disseminação de agentes entre instalações em todo o mundo (ALBERS et al., 2023).

Há de se considerar também, em razão do número das novas linhagens geneticamente modificadas disponibilizadas para a pesquisa científica, a troca entre pesquisadores e entrada destes animais, nas diferentes instalações sem que haja a preocupação com o padrão sanitário, o que, infelizmente, culmina na propagação de agentes infecciosos capazes de causar doenças.

**Tabela 1.** Parâmetros fisiológicos de camundongos, ratos, coelhos e cobaias.

<b>Características</b>	<b>Camundongo</b>	<b>Rato</b>	<b>Coelho</b>	<b>Cobaia</b>
Gestação	19-21 dias	21 - 23 dias	30-32 dias	59 - 72 dias
Tamanho da ninhada	4-12 filhotes	4-12 filhotes	7-9 filhotes	1-2 filhotes
Peso ao nascer dos filhotes	1 - 1,5g	5 - 6g	Variável	45 - 115g
Abertura dos olhos	13 dias	10 a 12 dias	10-14 dias	Nascimento
Desmame	21 dias	21 dias	5 - 8 semanas	14-28 dias ou 180g
Frequência cardíaca	310 a 840 bpm	300 a 500 bpm	200 - 300 bpm	230 - 380 bpm
Frequência respiratória	163/min	85/min	32 - 60/min	42 - 104/min
Consumo de água	~6ml	10ml/100g peso vivo/dia	100 - 200 ml/dia	10ml/100g peso vivo/dia
Consumo de ração	~5g	5g/100g peso vivo/dia	50 - 200g/dia	6g/100g peso vivo/dia
Temperatura corporal	~37°C	37,5°C	38,5°C - 39,5°C	37,2°C - 39,5°C
Peso adulto (macho)	20-40g	300 - 500g	2 - 4kg	900 - 1000g
Peso adulto (fêmea)	18-35g	250 - 300g	2 - 4kg	700 - 900g

**Fonte:** adaptado de FOX et al., 2015.

**Tabela 2.** Exemplo de sinais clínicos não associados à patógeno em roedores.

<b>Sinal Clínico</b>	<b>Descrição</b>
<i>Ringtail</i>	Há presença de constrictões anelares na cauda do camundongo, podendo levar à amputação espontânea em casos graves. Isso pode ocorrer devido a baixa umidade ambiental ou inadequação de substrato.
<i>Barbering</i>	Ocorre quando um camundongo roe ou arranca o pelo de outro, resultando em áreas calvas, especialmente na face, pescoço e dorso. É classificado como comportamento dominante em fêmeas.
Mal oclusão dentária	Má oclusão dos dentes de causa genética, resultando em crescimento excessivo dos incisivos superiores ou inferiores, o que pode causar problemas na alimentação.
Tumores	Crescimento anormal de tecido, que podem ser benignos ou malignos interferindo no comportamento, mobilidade e saúde geral dos animais.
Cegueira (Catarata)	Opacidade do cristalino do olho, resultando em visão prejudicada ou perda completa da visão. A catarata pode ser congênita ou adquirida e pode afetar um ou ambos os olhos.

**Tabela 3.** Lista de agentes infecciosos que acometem ratos e sua frequência de monitoramento.

<b>Agentes Infecciosos</b>	<b>Frequência de Monitoramento</b>
<b>Vírus</b>	
Parvovírus	Trimestral
Kilham Rat Virus	Trimestral
Rat Minute Virus	Trimestral
Rat Parvovirus	Trimestral
Toolan's H-1 Virus	Trimestral
Pneumonia Virus of Mice	Trimestral
Rat Coronavirus/Sialodacryoadenitis Virus	Trimestral
Rat Theilovirus	Trimestral
Hantavírus	Anual
Mouse Adenovirus Type 1 (FL)	Anual
Mouse Adenovirus Type 2 (K87)	Anual
Reovirus Type 3	Anual
Sendai Virus	Anual
<b>Bactérias e Fungos</b>	
<i>Clostridium piliforme</i>	Trimestral



<b>Agentes Infecciosos</b>	<b>Frequência de Monitoramento</b>
<i>Helicobacter</i> spp.	Trimestral
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	Trimestral
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	Trimestral
<i>Streptococci</i> $\beta$ -hemolytic (not group D)	Trimestral
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Trimestral
<i>Cilia-associated Respiratory Bacillus</i>	Anual
<i>Pneumocystis</i> spp.	Anual
<i>Salmonella</i> spp.	Anual
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Anual
<b>Parasitas</b>	
Endo- e Ectoparasitas	Trimestral

**Fonte:** adaptado de (MÄHLER et al., 2014).

**Tabela 4.** Lista de agentes infecciosos que acometem camundongos e sua frequência de monitoramento.

<b>Agente Infeccioso</b>	<b>Frequência de Monitoramento</b>
<b>Vírus</b>	
Mouse hepatitis virus	Trimestral
Mouse rotavirus	Trimestral
Murine norovirus	Trimestral
Minute virus of mice	Trimestral
Mouse parvovirus	Trimestral
Theiler's murine encephalomyelitis virus	Trimestral
Lymphocytic choriomeningitis virus	Anual
Mouse adenovirus type 1 (FL)	Anual
Mouse adenovirus type 2 (K87)	Anual
Mousepox (ectromelia) virus	Anual
Pneumonia virus of mice	Anual
Reovirus type 3	Anual
Sendai virus	Anual
<b>Bactérias</b>	
<i>Helicobacter</i> spp.	Trimestral
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	Trimestral
<i>Streptococci</i> <i>b</i> -haemolytic (not group D)	Trimestral
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Trimestral

<b>Agente Infeccioso</b>	<b>Frequência de Monitoramento</b>
<i>Citrobacter rodentium</i>	Anual
<i>Clostridium piliforme</i>	Anual
<i>Corynebacterium kutscheri</i>	Anual
<i>Mycoplasma pulmonis</i>	Anual
<i>Salmonella spp.</i>	Anual
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	Anual
<b>Parasitas</b>	
Endo- and Ectoparasites (nível gênero)	Trimestral

**Fonte:** adaptado de (MÄHLER et al., 2014).

As principais patologias que acometem animais de laboratórios podem causar sinais clínicos evidentes como: desenvolvimento tardio, postura arqueada, pelos eriçados, letargia, anorexia, perda de peso, diarreia, entre outros. No entanto, a maioria dos patógenos não induz a sinais clínicos evidentes. Animais com infecção subclínica podem permanecer não diagnosticados, a depender das técnicas de diagnóstico utilizadas e assim, contribuem com a disseminação do agente de forma incontrolável e infectam outros animais da colônia, resultando na persistência do patógeno. Desta forma, a identificação destes agentes de forma precoce é fundamental e depende de técnicas diagnósticas específicas, implementadas por um programa de monitoramento sanitário constante (SHAIK; BOBBY; RAHAMATHULLA, 2022).

As técnicas convencionais usadas para o monitoramento sanitário, tradicionalmente envolvem a sorologia, que consiste em testes de imunoenaios para a detecção de anticorpos contra diversos microrganismos, além de exames diretos de espécimes animais para identificação de parasitas e isolamento e identificação cultural de bactérias e fungos. No entanto, recentemente, a técnica de diagnóstico molecular por reação em cadeia da polimerase (PCR) tem ganhado destaque, ampliando e até substituindo as abordagens tradicionais, por se apresentarem inclusive, menos invasivas e desta forma, atendendo aos preceitos dos 3R's. A reação de PCR é recomendada por permitir a detecção de uma variedade de patógenos e pode ser realizada em diferentes tipos de amostras, incluindo fezes, *swabs* coletados diretamente de animais e amostras ambientais, como o pó acumulado em dutos de exaustão e filtros (ALBERS et al., 2023).

As técnicas de identificação de endo e ectoparasitas diferem dos demais agentes, sendo consideradas mais simples, porém demandam uma equipe técnica treinada, que possua conhecimento sobre os agentes, e habilidade do uso do microscópio óptico. As técnicas incluem: exame direto dos animais, pelos e fezes, raspado cutâneo, teste da fita adesiva perianal, método de sedimentação espontânea e flutuação simples (SANT'ANNA; OLIVEIRA; MELO, 2013). Atualmente, protocolos estabelecidos para a detecção de ecto e endoparasitas por técnicas moleculares também tem sido utilizados (BUCHHEISTER; BLEICH, 2021) .

A rápida identificação dos agentes infecciosos permite a tomada de medidas resolutivas tanto para a eliminação do agente da colônia quanto para a obtenção de animais livres de patógenos, como: tratamentos efetivos (quando possível), a utilização de técnicas de rederivação (histerectomia e transferência de embriões) e também a re-avaliação e manutenção do sistema de barreiras.

## **OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho é reunir e disseminar o conhecimento atualizado sobre as principais doenças que afetam animais de laboratório, fornecendo um modelo de boletim técnico que servirá como uma referência abrangente para bioteristas, pesquisadores, veterinários e profissionais que atuam em biotérios. Ao compreender os sinais clínicos, métodos de diagnóstico e medidas de prevenção dessas doenças, objetiva-se promover e incentivar práticas de manejo adequadas, assegurando o bem-estar animal concomitantemente à qualidade dos resultados experimentais.

## **METODOLOGIA**

Para a elaboração deste trabalho, foi adotada uma abordagem sistemática de busca de literatura. Inicialmente, foram identificadas bases de dados eletrônicas relevantes para o tema como: PubMed, Scopus, Web of Science e Scielo. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram utilizadas combinadas e isoladas, nos idiomas português e inglês: “infecções”, “patógenos”, “controle sanitário”, “roedores”, “biotério”, “doença em animais de laboratório”. A pesquisa foi restrita a estudos publicados em inglês ou português, e que abordassem as principais doenças que afetam animais utilizados em laboratórios. Após a busca inicial, os títulos e resumos foram revisados para determinar a relevância dos estudos, seguido pela leitura completa dos artigos selecionados. Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram baseados na sua contribuição para o entendimento atual das doenças mais comuns em animais de laboratório. Os critérios de exclusão dos estudos foram baseados em conteúdos repetitivos e que não atendessem integralmente o tema do trabalho. Outras fontes relevantes como livros e fichas técnicas que abordam o manejo de animais de laboratório, foram consultados e incluídos.

## RESULTADOS

Os resultados apresentados trazem em diferentes módulos, uma descrição resumida de cada um dos principais agentes infecciosos e oportunistas recomendados pela FELASA para o programa de monitoramento sanitário. Contudo, a última atualização da FELASA foi em 2014. Desta forma, neste trabalho apresentamos alguns agentes adicionais, como por exemplo Astrovírus murino, que foi recentemente descrito na literatura e pode ser encontrado em altas taxas de prevalência nas colônias de animais (COMPTON; BOOTH; MACY, 2017; NG et al., 2013; SCHMIDT et al., 2017; SU et al., 2021) .

### 1.3 MÓDULO I: DOENÇAS VIRAIS

#### 1.3.1 Astrovírus murino

Os Astrovírus são vírus de RNA, não envelopados, frequentemente associados à acometimento gastrointestinal. Estudos indicam que o Astrovírus murino (MuAstV) está amplamente disseminado e altamente prevalente em colônias de camundongos de laboratório em muitos países, e as taxas de soropositividade são significativamente maiores do que as taxas de positividade para RNA viral (SCHMIDT et al., 2017).

Apesar de camundongos imunocompetentes infectados serem assintomáticos, o vírus pode interferir nos resultados de pesquisas. Em estudos utilizando camundongos como modelos para câncer, doenças autoimunes e infecciosas, a presença do MuAstV pode afetar os resultados laboratoriais e suas respectivas interpretações (NG et al., 2013).

Em animais infectados, o vírus é excretado e disseminado pelas fezes. Desta forma, a principal via de transmissão se dá via fecal-oral, mas também contato direto e fômites. (SU et al., 2021). A principal forma de prevenção, atualmente, é a aquisição de animais certificados sanitariamente, com laudos sanitários demonstrando o padrão sanitário dos animais. O diagnóstico pode ser realizado por métodos sorológicos, no entanto é também possível realizar o PCR das fezes dos animais (SCHMIDT et al., 2017).

#### 1.3.2 Rotavirus

O Rotavírus, também conhecido por causar a Diarreia Infecciosa de Ratos Jovens (IDIR) e Diarreia Epizoótica de Camundongos Jovens (EDIM), é classificado como um vírus de RNA, não envelopado pertencente à família Reoviridae. Este vírus

afeta tanto roedores presentes em laboratórios, como animais silvestres. Embora todos os grupos etários de camundongos sejam susceptíveis, apenas os animais jovens (com cerca de 14 dias) apresentam sinais clínicos, como: diarreia, abdômen distendido, prejuízos no crescimento e dermatite perianal. A infecção por EDIM pode interferir em experimentos que envolvem camundongos jovens, modificando a absorção intestinal e as concentrações de enzimas intestinais (BAKER, 1998).

A transmissão ocorre principalmente via fecal-oral, com o vírus sendo eliminado em grande quantidade nas fezes. O diagnóstico é realizado por meio de exames sorológicos, como MFIA/ELISA ou IFI (CHARLES RIVER, 2009). O principal método de prevenção da doença envolve a exclusão de roedores selvagens das instalações, bem como a manutenção das barreiras de bioexclusão. O tratamento proposto consiste na rederivação através de histerectomia ou transferência de embriões. O vírus pode ser bastante resistente no ambiente, desta forma, medidas de descontaminação química e autoclavagem são recomendadas (FOX et al., 2015).

### 1.3.3 Vírus da Ectromelia (Mousepox)

O vírus da Ectromelia é um vírus de DNA, envelopado, da família Poxviridae, conhecido como a varíola do camundongo. Os sinais clínicos e lesões observadas estão diretamente relacionados com a linhagem afetada. Por exemplo, existem linhagens resistentes como C57BL/6 e C57BL/10, que apesar de não manifestarem sinais clínicos, são reservatórios do vírus, disseminando para toda a colônia. Em contrapartida, há diversas linhagens consideradas suscetíveis, em que se observa 80-90% de mortalidade (BAKER, 1998).

A doença pode se manifestar de três formas: aguda, crônica e latente. A forma aguda apresenta alta mortalidade. A forma latente pode se manifestar sem sinais clínicos, enquanto os camundongos podem transmitir o vírus sem apresentar anticorpos detectáveis. A forma crônica manifesta os sinais clínicos clássicos. Os sinais clínicos incluem pelos eriçados, postura arqueada, edema facial, inchaço dos membros, conjuntivite, pústulas na pele, ulceração rostral, em membros, orelhas e cauda (DORA, 2022). As lesões ulcerativas são bastante características e são a razão do nome da doença “Ectromelia”, por conta das amputações visíveis em membros e cauda.

A principal via de transmissão é a exposição de possíveis feridas cutâneas ao vírus. Desta forma, a transmissão se dá pela via fecal-oral, contato com urina, contato

direto ou por fômites. O diagnóstico pode ser feito por testes sorológicos usando MFIA ou IFI e auxiliam a rastrear as colônias de camundongos quanto à presença de infecção. O PCR pode também ser realizado em lesões de pele e baço (CHARLES RIVER, 2009). A rederivação cesariana é o padrão ouro de erradicação da doença na colônia. Se houver suspeita de que o vírus está presente em algum material inoculável nos animais, é recomendada a destruição do material (BAKER, 1998; FOX et al., 2015) uma vez que ele pode facilmente ser disseminado para outros animais.

#### 1.3.4 Hantavírus

Os hantavírus são vírus envelopados com genoma de RNA pertencentes à família *Bunyaviridae*. As principais espécies afetadas são roedores, tanto de laboratório como os silvestres, como ratos, camundongos, hamsters, gerbis, e também humanos – sendo considerada uma zoonose. De forma geral, ratos e camundongos não manifestam sinais clínicos para hantavirose. Em humanos, a zoonose pode manifestar um quadro severo, afetando os rins e o sistema cardiovascular ou o sistema respiratório, sendo necessário acompanhamento médico imediato (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

O vírus é constantemente disseminado nas fezes, urina e saliva do animal infectado. Desta forma, a transmissão se dá via fecal-oral, contato com urina, contato direto ou por fômites. Como forma de prevenção, é fundamental verificar as barreiras de bioexclusão da instalação, garantindo que roedores silvestres não acessem as dependências do biotério (BAKER, 1998; FOX et al., 2015).

O diagnóstico é realizado por sorologia (ELISA, IFI e MFIA), sendo também possível utilizar a reação de PCR. Materiais inoculáveis deverão ser testados antes de administração nos animais, e se positivos, deverão ser destruídos. Caso seja diagnosticado hantavirose em uma colônia, todos os animais deverão ser eutanasiados. Caso seja necessário recuperar alguma linhagem extremamente valiosa, a rederivação cesariana pode ser realizada (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.3.5 Vírus da Coriomeningite Linfocítica

O vírus da Coriomeningite Linfocítica (LCMV) é um vírus de RNA, envelopado, da família *Arenaviridae*. As infecções naturais de camundongos com LCMV são raras, e apenas camundongos e hamsters são conhecidos por portar transmitir a infecção, enquanto ratos são considerados naturalmente resistentes. Esta doença é transmitida

à humanos, sendo uma zoonose especialmente preocupante para mulheres grávidas (BAKER, 1998).

A transmissão do vírus se dá pelo contato com a saliva, secreção nasal, urina e leite de animais infectados. Em animais imunocompetentes, há disseminação dos animais somente previamente ao desmame. Há transmissão vertical da doença. A doença pode ocorrer de duas formas principais denominadas: infecção persistente e infecção aguda). A primeira, é resultante de infecção adquirida verticalmente, e pode manifestar um quadro de glomerulonefrite, emaciação, postura arqueada, ascite e morte. Caso não desenvolva sintomatologia clínica, o animal persiste com a infecção de forma subclínica, disseminando o vírus silenciosamente. Podem ser observadas lesões clássicas da doença: infiltração linfocítica nas meninges, em fígado, glândula adrenal, rins e pulmão. As lesões são mais comuns em animais mais velhos. O vírus se replica inicialmente nas células de Kupfer, portanto a necrose hepática acompanha a doença clínica. A infecção aguda é resultante de infecção adquirida após uma semana de idade (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006; FOX et al., 2015). Neste caso, há maior probabilidade de morte súbita.

O diagnóstico é realizado por sorologia para verificar a soroconversão - por meio da IFI, MFIA ou ELISA. Todos os animais deverão ser testados, e livres do vírus, antes de serem inseridos nos biotérios. Transplantes tumorais, linhagens celulares injetáveis, ou demais produtos inoculáveis, deverão ser testados (CHARLES RIVER, 2009).

Se a infecção por LCMV for confirmada na colônia, todos os animais deverão ser eutanasiados. A derivação cesariana não é efetivo por conta da transmissão vertical. Existe a possibilidade de realizar transferência de embrião, contanto que os animais gerados sejam cuidadosamente avaliados posteriormente para detectar a efetividade do procedimento.

#### 1.3.6 Vírus da Hepatite murina

O vírus da Hepatite murina (MHV) é um vírus de RNA, envelopado, da família *Coronaviridae*. O camundongo é considerado o hospedeiro natural deste agente, podendo infectar animais de laboratório e animais silvestres. A susceptibilidade varia de acordo com a idade, linhagem e sexo, desta forma, linhagens imunodeficientes, animais jovens e fêmeas são mais afetados. A infecção se perpetua no biotério entre os animais recém-desmamados.



A hepatite murina é extremamente contagiosa e transmitida primariamente por aerossóis, contato direto, verticalmente e via fômites. O agente pode ter tropismo pelo sistema respiratório (cepa politrópica) ou pelo sistema digestivo (cepa enterotrópica) – sendo o último, mais comum (FOX et al., 2015).

Quando ocorre o tropismo respiratório, o agente se instala na mucosa nasal e pulmões, sendo disseminado para o restante do organismo, podendo acometer o sistema nervoso central (SNC). Neste tropismo, não é comum o acometimento do sistema digestivo. No caso de cepas enterotrópicas, o agente também se instala inicialmente na mucosa nasal, progredindo para o intestino, fígado, podendo atingir o SNC. Os sinais clínicos são bastante genéricos e mais evidentes em animais jovens: diarreia, crescimento retardado e óbito. Sinais mais específicos podem incluir: urina amarronzada (mancha perineal), icterícia e sinais neurológicos como espasmos, incoordenação e tremores (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006) (BAKER, 1998).

O diagnóstico é realizado via sorologia por MFIA, IFI ou ELISA em animais imunocompetentes e por PCR das fezes. O diagnóstico pode ser complementado pela visualização das lesões clássicas via análise histopatológica dos tecidos. As lesões clássicas para a cepa politrópica e enterotrópica são, respectivamente: focos brancos no fígado com presença de necrose no exame histopatológico, e células gigantes multinucleadas nas criptas e vilosidades intestinais (sendo possível observá-las em ceco e cólon ascendente) (FOX et al., 2015).

Se detectada a infecção em uma colônia, é recomendado depopular o biotério e realizar uma limpeza intensa das instalações. Realizar a eutanásia de animais não essenciais para continuidade dos estudos e realizar a rederivação cesariana para obtenção de animais livres do agente (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.3.7 Parvovírus de camundongo (Minute vírus of mice, Mouse parvovirus)

O Parvovírus é um vírus de DNA, não envelopado, da família *Parvoviridae*. Este vírus acomete camundongos e animais silvestres. Estão frequentemente presente em biotérios por sua persistência em animais infectados e resistência no ambiente. Os animais infectados eliminam o vírus pela urina, fezes e secreções oro-nasais, sendo o modo de transmissão mais comum via urina e fezes (FOX et al., 2015).

A parvovirose não provoca sinais clínicos e lesões histológicas, nem mesmo em animais imunodeficientes. No entanto, como o vírus utiliza células em desenvolvimento (divisão celular), sua presença pode modular respostas biológicas,

especialmente as dependentes da divisão celular. A presença da infecção altera a resposta imune, e o agente também possui características oncotrópicas e oncolíticas, prejudicando estudos na área de imunologia e oncologia (BAKER, 1998).

O diagnóstico é realizado por sorologia utilizando os métodos MFIA, IFI ou ELISA. O agente também pode ser identificado por PCR de tecidos ou fezes. A prevenção do agente consiste na testagem constante de agentes inoculáveis, controle de animais silvestres nas dependências do biotério, bem como aquisição de animais negativos para Parvovirus. Se identificado na colônia, deverá ser avaliado se os animais poderão ser substituídos. Em geral, é recomendado a depopulação total do biotério, seguida de intensa desinfecção da instalação. A redeverivação por transferência de embriões e histerectomia são técnicas altamente eficazes para a obtenção de animais livres do agente (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.3.8 Parvovirus de Ratos (Kilham rat virus, Rat Minute Virus, Toolan H-1, Rat Parvovirus)

Os Parvovirus que acometem os ratos são vírus de DNA, não envelopados, da família *Parvoviridae*, e incluem os vírus: Kilham, Minute, Toolan's H-1 e Parvovirus do Rato. Assim como os Parvovirus de camundongo, estão frequentemente presentes em biotérios por sua persistência em animais infectados e resistência no ambiente.

Em geral, não há presença de sinais clínicos ou lesões histopatológicas. Este vírus pode ser transmitido verticalmente, resultar em infertilidade ou em reabsorção fetal. O diagnóstico é realizado por sorologia utilizando os métodos MFIA, IFI ou ELISA. O agente também pode ser identificado por PCR fezes ou tecidos como linfonodos mesentéricos ou baço. O vírus de Kilham também pode ser detectado nos pulmões (CHARLES RIVER, 2009).

A prevenção do agente é delineada pela testagem de agentes inoculáveis, controle de animais silvestres nas dependências do biotério, aquisição somente de animais negativos. Em geral, é recomendado a depopulação total do biotério, devendo avaliar se os animais poderão ser substituídos, seguida de intensa desinfecção da instalação. A redeverivação cesariana e a transferência de embriões é eficaz para obtenção de animais livres do agente (BAKER, 1998; FOX et al., 2015).

### 1.3.9 Norovirus murino

O Norovírus murino é um vírus de RNA, não envelopado, da família *Caliciviridae*. Os Norovírus causam alterações gastrointestinais relevantes em humanos, no entanto, estes vírus são espécie-específico, e desta forma, o Norovírus murino (MNV) infecta camundongos (FOX et al., 2015) e recentemente trabalhos publicados demonstram a infecção em ratos (MOREIRA et al., 2019).

É considerado o vírus mais comum em animais de laboratório (PRITCHETT-CORNING; COSENTINO; CLIFFORD, 2009), sendo transmitido pela rota fecal-oral. Não há manifestação clínica em animais imunocompetentes ou imunodeficientes, no entanto, em animais com deficiência na imunidade inata (especificamente na via de sinalização do interferon) podem estar presentes sinais como perda de peso, diarreia e óbito. É também possível observar, microscopicamente, hepatite, peritonite e pneumonia. A infecção é persistente acompanhada de disseminação viral nas fezes durante meses (BAKER, 1998).

O MNV possui tropismo por macrófagos e células dendríticas, e o vírus pode ser detectado no intestino, e tecido linfóide associado ao intestino. O diagnóstico poderá ser feito por sorologia ou PCR, porém é sempre importante um diagnóstico diferencial tendo em vista que outros agentes (principalmente os enterovírus) apresentam sintomas e sinais clínicos semelhantes. (FOX et al., 2015).

Somente a testagem e eliminação de animais positivos da colônia se mostrou ineficaz para exclusão do agente, é preciso realizar a depopulação do biotério. O Norovírus é extremamente resistente no ambiente, sendo recomendado intensa desinfecção do ambiente e fômites. A aquisição de animais certificados e com laudo sanitário e o controle de animais de silvestres nas dependências do biotério é fundamental (CHARLES RIVER, 2009).

### 1.3.10 Reovírus tipo 3 (REO-3)

O Reovírus tipo 3 é um vírus de RNA, não envelopado, da família *Reoviridae*. Os Reovírus que infectam mamíferos são agrupados em sorotipos 1, 2, e 3, sendo o sorotipo 3 o mais patogênico para roedores de laboratório (BAKER, 1998). As espécies afetadas são ratos, camundongos, hamster e cobaias.

A vírus é eliminado nas fezes e a transmissão se dá pela rota fecal-oral, contato direto, via fômites, e aerossóis. O Reovírus também se replica em tumores

transplantáveis, sendo interessante fazer a testagem destas substâncias inoculáveis. Não há relatos de transmissão vertical.

Em animais imunocompetentes e adultos, não há sinais clínicos. Em animais jovens, há presença de diarreia, pelagem oleosa, alopecia abdominal e icterícia. Alterações patológicas incluem vesícula biliar aumentada, necrose hepática e alterações renais (BAKER, 1998).

O diagnóstico é realizado por sorologia - ELISA, MFIA, IFI, mas também pode ser realizado por PCR. Achados histopatológicos como presença de necrose sistêmica, é consistente com o diagnóstico de infecção por Reovirus, no entanto, o diagnóstico deveria ser confirmado mediante isolamento viral ou outro método (FOX et al., 2015).

O padrão ouro para erradicação do agente consiste em rederivação cesariana ou transferência embrionária. É recomendada a intensa desinfecção das instalações e fômites, devido à resistência do vírus no ambiente. A aquisição de animais certificados e o controle de animais silvestres nas dependências do biotério é fundamental (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.3.11 Vírus da Pneumonia Murina (PVM)

O vírus da pneumonia murina é um vírus de RNA, envelopado, da família *Paramyxoviridae*. As espécies afetadas são ratos, camundongos, gerbils, cobaias e coelhos. Este agente é pouco contagioso e para que ocorra a transmissão da doença, os animais precisam estar em contato direto (FOX et al., 2015).

O vírus se replica exclusivamente no trato respiratório. A doença manifesta-se de forma subclínica, no entanto, dispneia e apatia podem se desenvolver em camundongos imunodeficientes infectados.

O diagnóstico é realizado por sorologia - ELISA, MFIA, IFI, mas também pode ser realizado por PCR. A aquisição de animais certificados e o controle de animais silvestres nas dependências do biotério é fundamental. A manutenção de animais em racks ventiladas e microisoladores contribuem para a redução da transmissão (CHARLES RIVER, 2009).

Ao detectar sinais clínicos, é preciso realizar o diagnóstico diferencial para outras agentes: Sendai vírus e *Pneumocystis carinii*. Além disso, a infecção por PVM pode exacerbar os sintomas quando houver a infecção concomitante com *Pneumocystis carinii* (FOX et al., 2015).

Se identificado um animal positivo na colônia, é recomendado depopular o biotério, higienizá-lo, e substituir os animais – se possível. A erradicação do agente pode ser realizada pela rederivação cesariana ou transferência embrionária (BAKER, 1998; CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.3.12 Mouse Adenovirus (MAV)

O Adenovírus murino é um vírus de DNA, não envelopado, da família *Adenoviridae* e as cepas que infectam camundongos são denominadas 1 (MAdV-1) e 2 (MAdV-2). Enquanto o MAdV-1 causa um quadro clínico severo mediante inoculação experimental, o MAdV-2 é uma cepa enterotrópica e responsável pelas infecções naturais. Em ambos os casos, é comum a ausência de sinais clínicos (CHARLES RIVER, 2009).

A transmissão do agente se dá pelo contato direto. Em filhotes é possível notar sinais como letargia, crescimento retardado e morte súbita em 10 dias. Em animais atímicos a doença clínica pode se manifestar (FOX et al., 2015). O diagnóstico é realizado por ELISA e MFIA (CHARLES RIVER, 2009).

O controle de acesso as instalações, a higienização adequada, e o controle de animais silvestres costuma ser o recomendado para prevenir a infecção nas colônias. O vírus se mantém nas instalações a temperatura ambiente por 2 semanas. Para atingir a erradicação é recomendado a rederivação cesariana ou transferência embrionária.

Infecções por Adenovirus são incomuns, mas quando presente interferem diretamente nos resultados de pesquisa, em particular estudos que envolvem o sistema nervoso central, renal e gastrointestinal (BAKER, 1998).

#### 1.3.13 Sendai Vírus (SV)

O Sendai Virus é um vírus de RNA, envelopado, da família *Paramyxoviridae*. Ratos, camundongos e cobaias podem apresentar sorologia positiva quando testados, A transmissão do agente ocorre por aerossóis e contato com secreções respiratórias de animais infectados, e é considerado altamente contagioso (CHARLES RIVER, 2011). O vírus se replica exclusivamente no trato respiratório.

A doença manifesta sinais clínicos em animais imunocompetentes e imunodeficientes. Animais imunodeficientes desenvolvem o quadro clínico posteriormente aos imunocompetentes, pois os sinais clínicos nestes animais estão

relacionados às lesões do epitélio, mediadas pela resposta imune (FOX et al., 2015). Os principais sinais observados são relativos à pneumonia, como: perda de peso, pelagem arrepiada, dispnéia, ranger de dentes e óbito em animais jovens. Os achados na necrópsia podem incluir focos pretos necróticos nos pulmões. Em ratos, a doença costuma ser subclínica, no entanto os animais podem apresentar problemas reprodutivos, rinite, bronquite e bronquiolite (BAKER, 1998).

O diagnóstico é realizado por ELISA, MFIA, IFI e pode ser feito de 8 a 12 dias após a infecção. O diagnóstico poderá também ser realizado por PCR, sendo recomendado em animais sintomáticos e de amostras do trato respiratório (CHARLES RIVER, 2009).

Ratos e camundongos silvestres podem ser considerados reservatórios naturais do vírus, e, portanto, o controle desses animais deve ser realizado. O vírus também se instala em produtos inoculáveis, devendo testar estes produtos antes da administração.

Se identificado um animal positivo na colônia, é recomendado depopular o biotério, higienizá-lo, e substituir os animais – se possível. O vírus não é resistente no ambiente e medidas especiais de desinfecção do biotério não são necessárias. A erradicação do agente pode ser realizada por rederivação cesariana ou transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

## **1.4 MÓDULO II: DOENÇAS BACTERIANAS**

### **1.4.1 Helicobacter spp**

A *Helicobacter* spp é classificada como uma bactéria gram-negativa, flagelada e de formato espiral. Todas as espécies de mamíferos são susceptíveis e podem ter esta bactéria associada ao trato gastrointestinal, sendo comum em animais de laboratório e roedores silvestres. As espécies de *Helicobacter* associadas com sinais clínicos em roedores são: *Helicobacter bilis* e *Helicobacter hepaticus* (CHARLES RIVER, 2009).

A transmissão do agente ocorre pela via fecal-oral, fômites e aerossóis. Não há relatos de transmissão vertical. A bactéria coloniza essencialmente o ceco e colón, podendo afetar a vesícula e fígado. Colônias de animais infectados enzooticamente, excretam o agente nas fezes (FOX et al., 2015). Animais imunocompetentes são, em geral, assintomáticos. Animais imunodeficientes infectados com *H. hepaticus* podem

desenvolver doença inflamatória intestinal, apresentando sinais clínicos como prolapso retal e diarreia. *Helicobacter spp.* também pode afetar o fígado por conta da translocação bacteriana, causando hepatite e, potencialmente, necrose hepática (BAKER, 1998).

O diagnóstico mais recomendado para a detecção de *Helicobacter spp.* é o PCR. Se identificado um animal positivo na colônia, é recomendado a rederivacao. Este agente é pouco resistente no ambiente, porém há a necessidade de adoção de protocolos de limpeza e desinfecção dos ambientes (WHARY; FOX, 2006).

#### 1.4.2 *Pasteurella pneumotropica* / *Rodentibacter spp*

*Pasteurella pneumotropica*, foi recentemente reclassificada como *Rodentibacter spp* (CHARLES RIVER, 2009). Este agente é classificado como uma bactéria gram-negativa, de formato coco-bacilo. As espécies susceptíveis a este agente são ratos, camundongos, cobaia, hamster e gerbils, sendo considerado um patógeno comumente encontrado em biotérios.

As infecções por *Rodentibacter spp* são comumente assintomáticas, e portanto, o agente é considerado como um patógeno oportunista. Quando presentes, os sinais clínicos incluem rinite, otite, broncopneumonia e presença de abscessos na região dos olhos, pele e glândulas mamárias (BAKER, 1998; FOX et al., 2015).

A via de transmissão se dá por contato direto e via vertical, mas não por fômites. O diagnóstico demanda isolamento do agente e identificação por PCR. É também possível identificar o agente por cultura a partir de amostras da nasofaringe, intestinos e vagina. O diagnóstico por sorologia não é recomendado pois, apesar da possibilidade de identificação da infecção, animais portadores da doença subclínica podem não fazer soroconversão, e se tornarem falsos negativos por este método.

Este agente não é resistente no ambiente, porém há a necessidade de adoção de protocolos de limpeza e desinfecção dos ambientes. A erradicação do agente pode ser obtida por transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.3 *Streptococci B-Haemolytic*

O agente denominado *Streptococci B-Haemolytic* é classificado como uma bactéria gram-positiva, de formato cocos, da família *Streptococcaceae*, sendo dividido em grupos: A (*S. pyogenes*), B (*S. agalactiae*), C (*S. equi*) e G (*S. canis*). As espécies susceptíveis a este agente são roedores de laboratório em geral, sendo camundongos

e cobaias as espécies que manifestam sinais clínicos mais evidentes. A doença causada por este agente muitas vezes não manifesta sinais e morbidade, sendo considerado oportunista, e presente clinicamente em condições de estresse (CHARLES RIVER, 2009).

Sinais clínicos em camundongos e ratos não são comuns, a doença é em geral assintomática. Quando presentes, os sinais clínicos incluem dermatite ulcerativa, conjuntivite, hiperpnéia, e também, sinais inespecíficos após manipulação experimental. Em cobaias, a infecção pelo grupo C, pode ser observado edema, infecção dos linfonodos e broncopneumonia (FOX et al., 2015).

A via de transmissão se dá por contato direto com secreções nasais de um animal doente ou portador. Os animais também podem ser contaminados por funcionários que portem o agente. Apesar do potencial zoonótico, não há relatos de de bioteristas que tenham sido infectados.

O diagnóstico deverá ser feito baseado no isolamento do agente a partir de tecidos infectados. Para evitar a presença deste agente na colônia, é fundamental que os animais sejam mantidos em instalações sob barreiras de bioexclusão. Profissionais portadores de infecções estreptocócicas, não devem entrar em contato com os animais até o termino do tratamento com antibióticos (BAKER, 1998).

Os estreptococos são suscetíveis aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações. A erradicação do agente pode ser obtida por rederivação cesariana ou transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.4 *Streptococcus pneumoniae*

O agente denominado *Streptococcus pneumoniae* é classificado como uma bactéria gram-positiva, encapsuladas, de formato diplococos, da família *Streptococcaceae*. As espécies mais susceptíveis a este agente são ratos, cobaias e eventualmente camundongos. A doença pode também ser transmitida aos humanos, sendo possível a infecção zoonótica.

Os sinais clínicos incluem postura arqueada, pelos arrepiados, inapetência, descarga nasal, conjuntivite, e até morte súbita. Em cobaias, é comum a ocorrência de aborto em fêmeas infectadas. Os achados da necrópsia incluem exsudato purulento na cavidade nasal, pulmões com lesões de coloração vermelho escura, peritonite, pericardite e broncopneumonia (BAKER, 1998; FOX et al., 2015).



A via de transmissão se dá por aerossóis ou contato com a secreção nasal e ocular de animais infectados. O diagnóstico deverá ser feito a partir da cultura de lesões em ágar sangue 5%. É também possível a utilização de PCR para confirmação do agente.

Para evitar a presença deste agente na colônia, assim como outros agentes da mesma família, é fundamental que os animais sejam mantidos em instalações sob barreiras de bioexclusão. Como os animais podem ser contaminados a partir dos técnicos, o uso de EPI's é fundamental. Ainda, técnicos/pesquisadores que estejam doentes, com infecções estreptocócicas, não devem entrar em contato com os animais até o término do tratamento com antibióticos.

As medidas de higienização padrão realizadas em biotérios são o suficiente para que os funcionários não se contaminem com a bactéria proveniente dos animais, quando presentes. Os estreptococos são suscetíveis aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações. A erradicação do agente pode ser obtida por rederivação cesariana ou transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.5 *Citrobacter rodentium*

O agente denominado *Citrobacter rodentium* é classificado como uma bactéria gram-negativa, da família *Enterobacteriaceae*. As espécies susceptíveis são camundongos e gerbis. A doença ocorre principalmente em animais jovens, manifestando sinais clínicos como diarreia, colite, perda de peso, prolapso retal e óbito. A transmissão ocorre pela via fecal-oral e a sua disseminação na colônia é lenta (BAKER, 1998).

Ao detectar os sinais clínicos, é preciso realizar o diagnóstico diferencial para *Helicobacter* spp, uma vez que os sinais e lesões são semelhantes. No entanto, há uma marcante diferença na idade dos animais acometidos, sendo animais mais velhos comumente infectados por *Helicobacter* e animais recém-desmamados por *Citrobacter rodentium*. O diagnóstico deverá ser feito a partir da cultura de lesões em ágar MacConkey. O PCR das fezes é também uma possibilidade diagnóstica (FOX et al., 2015).

Nas 2 primeiras semanas após a infecção, *C. rodentium* coloniza o trato gastrointestinal, afetando especialmente o cólon e ceco, induzindo redução do tamanho do ceco e hiperplasia na mucosa do cólon. Após 2 meses de infecção, as

lesões podem desaparecer, sendo crucial o monitoramento sanitário dos animais de 4-5 semanas de idade para identificação do agente na colônia.

Para evitar a presença deste agente na colônia, é fundamental que os animais sejam mantidos em instalações sob barreiras de bioexclusão. Esta bactéria é suscetível aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações. A erradicação do agente pode ser obtida por rederivação cesariana ou transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.6 *Clostridium piliforme* (Tyzzer)

O agente denominado *Clostridium piliforme* é classificado como uma bactéria gram-negativa, da família *Clostridiaceae*. As espécies susceptíveis são roedores e coelhos. A doença é rara em biotérios que apresentam barreiras sanitárias eficientes.

Quando os sinais clínicos estão presentes, ocorrem principalmente em animais jovens ou imunodeficientes, e incluem: abdome distendido, diarréia (principalmente em coelhos) e óbito súbito. Os achados de necrópsia consistem em pontos brancos de necrose no fígado (hepatite necrosante), ileíte necrosante, colite e aumento dos linfonodos mesentéricos. Em alguns casos, o coração pode ser afetado, apresentando áreas pálidas (BAKER, 1998).

A via de transmissão se dá pela ingestão de esporos presentes no ambiente, ou nas fezes de animais infectados. Os esporos permanecem viáveis e infectantes por cerca de um ano (FOX et al., 2015).

Ao detectar os sinais clínicos, o diagnóstico pode ser feito a partir da coleta do fígado e junção íleo-ceco-colica para histopatologia. A partir da coloração por Giemsa ou Warthin-Starry e identificação de focos necróticos com a presença de bactérias, o diagnóstico é confirmado. Outra possibilidade é a imunossupressão de animais suspeitos, para que ocorra a manifestação e identificação da doença. Por fim, a técnica de PCR pode ser utilizada de forma eficiente para a detecção do agente.

Para evitar a presença deste agente na colônia, é fundamental que os animais não sejam expostos aos esporos de *C. piliforme*, ou seja, é necessário que as barreiras de bioexclusão e higienização do biotério sejam eficientes. Os materiais e insumos utilizados no manejo dos animais deverão ser autoclavados, descartados, e a desinfecção da instalação deverá ser feita com eficientes produtos como o dióxido de cloro. A erradicação do agente pode ser obtida por rederivação cesariana ou transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.7 *Corynebacterium kutscheri*

O agente denominado *Corynebacterium kutscheri* é classificado como uma bactéria gram-positiva, da família *Corynebacteriaceae*. As espécies susceptíveis são ratos, camundongos e hamsters. A infecção muitas vezes é inaparente, sem sinais clínicos ou com sinais inespecíficos como perda de peso, pelos arrepiados, sinais respiratórios e presença de secreção porfirínica em ratos. Os animais podem portar o agente, manifestando sinais apenas ao envelhecerem ou ao serem submetidos à estresses (FOX et al., 2015).

A via de transmissão é via rota oral-fecal. Os animais infectados podem disseminar a bactéria nas fezes por até 5 meses, e ao contrário de outros agentes (*Clostridium piliforme*), animais imunocompetentes não eliminam o vírus. Animais da linhagem C57BL/6 e fêmeas em geral, parecem ser mais resistentes à infecção (BAKER, 1998).

A necrópsia de animais infectados pode revelar a presença de nódulos acinzentados, presentes no fígado, rim e pulmões. Microscopicamente, estes nódulos possuem um centro necrótico, cercado por neutrófilos. O método diagnóstico definitivo é a cultura bacteriana feita a partir das lesões dos tecidos afetados em meios como FCN (meio de infusão de cérebro e coração com furazolidona, ácido nalidíxico e colimicina). Técnicas moleculares como o PCR também podem ser utilizadas para o diagnóstico (CHARLES RIVER, 2009).

O agente é sensível à desinfetantes comuns utilizados para higienização das instalações. Para obtenção de animais livres do agente, é recomendada a rederivação cesariana.

#### 1.4.8 *Mycoplasma pulmonis*

*Mycoplasma pulmonis* é classificada como uma bactéria sem parede celular, da família *Mycoplasmataceae*. As espécies susceptíveis a este agente são ratos e camundongos, sendo gerbils e cobaias susceptíveis apenas à infecção experimental.

Em 2017, foi publicado um estudo que avalia o potencial zoonótico deste patógeno, correlacionando a presença da bactéria na colônia de animais e nos funcionários do biotério (PIASECKI; CHRZASTEK; KASPRZYKOWSKA, 2017). Foi demonstrado que a bactéria possui capacidade de colonizar a orofaringe humana, mas ainda não há dados que associem a presença da bactéria em humanos com a

manifestação da doença. A investigação do potencial zoonótico é crucial uma vez que a presença desta bactéria é bastante comum em biotérios convencionais, e em roedores silvestres e de estimação.

A doença pode se manifestar de forma assintomática, mas em geral, manifesta sinais clínicos. Os principais sinais são perda de peso, pelos arrepiados, dispnéia, postura arqueada, movimentos em círculo e presença de secreção porfirínica nos olhos e nariz em ratos. Efeitos reprodutivos são comuns e incluem infertilidade, aborto, morte fetal e neonatal. A via de transmissão se dá por contato direto, aerossóis e transplacentária (BAKER, 1998).

O diagnóstico poderá ser feito por sorologia, cultura e PCR. A sorologia (MFIA, ELISA ou IFI) apesar de eficiente, pode não ser o método de escolha, pois a infecção pode estar presente por meses, antes que ocorra a soroconversão nos animais. O PCR de secreções dos animais infectados é recomendado e identifica infecções em estágios iniciais. Em ratos, é comum a identificação de *CAR bacillus* associado a *M. pulmonis*, uma vez que a co-infecção exacerba os sinais clínicos e facilita a identificação de animais doentes (FOX et al., 2015).

As infecções por *M. pulmonis* tem um alto potencial de interferência com a pesquisa, não sendo recomendado o uso de animais positivos para *M. pulmonis*. Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário que a obtenção de animais seja proveniente de criações livres de patógenos, e ainda sim, novos animais deverão passar por testes e quarentena, antes de serem inseridos no biotério. *M. pulmonis* é também encontrado em materiais inoculáveis, e portanto, estes materiais devem ser testados (por PCR) antes do uso (BAKER, 1998)

A bactéria é comumente encontrada no sistema reprodutivo de machos e fêmeas, sendo recomendado o tratamento com antibióticos antes dos procedimentos de derivação cesariana ou transferência embrionária. Como o agente é transmissível verticalmente, o método ouro para erradicação do agente é a transferência embrionária (CHARLES RIVER, 2009).

Este agente é susceptível aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações, no entanto, algumas cepas de *Mycoplasma* são capazes de formar biofilme, conferindo maior resistência.

#### 1.4.9 *Salmonella* spp

A *Salmonella* spp é classificada como uma bactéria gram-negativa, da família *Enterobacteriaceae*. Todos os roedores convencionais de laboratório são susceptíveis à doença, bem como répteis e humanos, sendo considerada uma zoonose. A infecção em humanos pode manifestar sinais clínicos severos e até levar a morte em pessoas imunocomprometidas (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006; BAKER, 1998).

A infecção muitas vezes é subclínica, sem sinais aparentes ou com sinais inespecíficos como perda de peso, pelos arrepiados, anorexia, diarreia, conjuntivite e presença de secreção porfirínica em ratos. As alterações mais comuns visualizadas em necropsia de animais doentes são no fígado, baço e trato intestinal. A presença de focos pálidos no fígado, esplenomegalia, distensão e aumento da espessura da parede do trato intestinal, bem como presença de fluido ao invés de fezes no intestino, são observados. Microscopicamente, é possível observar necrose em fígado, baço e linfonodos mesentéricos (BAKER, 1998).

A via de transmissão é via oral-fecal, por fômites e verticalmente. O diagnóstico é realizado a partir da cultura bacteriana das fezes e linfonodos mesentéricos e as cepas bacterianas podem ser identificadas por PCR. Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário a obtenção de animais livres de patógenos, testagem e quarentena (FOX et al., 2015).

Se houver um caso positivo dentro da colônia, todos os animais deverão ser eutanasiados. O tratamento com antibióticos só é recomendado com o propósito de manter um animal para o procedimento de transferência embrionária. O uso de antibióticos pode melhorar os sintomas, mas não elimina a bactéria, e os animais continuam portadores com capacidade de disseminação. O procedimento de rederivação cesariana não é recomendado por conta do potencial de transmissão vertical do agente.

A *Salmonella* é uma bactéria que possui capacidade de formar biofilme e sobreviver por meses no ambiente. Os compostos químicos como dióxido de cloro, peróxido de hidrogênio, hipoclorito de sódio, se mostraram eficazes na eliminação do agente (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.10 *Streptobacillus moniliformis*

*Streptobacillus moniliformis* é classificada como uma bactéria gram-negativa, da família *Fusobacterium*. Camundongos desenvolvem a doença clínica, enquanto

ratos são apenas portadores assintomáticos. Gerbils e cobaias também podem ser infectados. O agente pode ser transmitido aos seres humanos, sendo uma zoonose popularmente conhecida como “febre por mordedura de rato” (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

A transmissão da bactéria entre os animais se dá por contato direto com secreções (nasal e ocular) e também por mordeduras. A infecção muitas vezes não apresenta sintomas, podendo ocasionalmente manifestar infecções pulmonares oportunistas. Existem linhagens mais resistentes e mais suscetíveis, como exemplo, respectivamente C57BL/C e BALB/c (BAKER, 1998).

Animais infectados, quando manifestam sinais clínicos, podem apresentar agudamente linfadenite cervical, diarreia, conjuntivite, cianose, hemoglobinúria, perda de peso e até súbito óbito. Se os animais sobrevivem à fase aguda da doença, sinais como poliartrite, osteomielite e abscessos podem surgir. A necrópsia de animais doentes revela focos necróticos e inflamatórios em fígado e baço, petéquias em serosas e nefrite intersticial (FOX et al., 2015).

Em humanos, os sinais clínicos incluem febre, irritações na pele, poliartrite e endocardite. A doença em humanos pode ser fatal se não tratada, sendo obrigatório que acidentes com mordedura sejam prontamente reportados para um médico.

O diagnóstico dos animais é performado por cultura bacteriana de secreções da nasofaringe em ágar sangue. Métodos como sorologia e PCR também estão disponíveis. Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário a obtenção de animais livres de patógenos, testagem e quarentena. Este agente é susceptível aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.4.11 *Filobacterium rodentium* (Cilia-associated respiratory bacillus - CAR bacillus)

CAR bacillus (bacilo ciliado associado ao trato respiratório) é classificada como uma bactéria gram-negativa, da família *Filobacteriaceae* (SCHOCH et al., 2020). As espécies afetadas são ratos, camundongos e coelhos.

A transmissão da bactéria ocorre por contato direto e pode ser assintomática, sendo mais evidente em ratos. Quando os sinais clínicos estão presentes, incluem: perda de peso, pelagem arrepiada, secreção porfirínica em ratos. Os achados da necrópsia são broncopneumonia mucopurulenta e bronquite com atelectasia.

Microscopicamente, é possível observar uma lesão característica com infiltração de neutrófilos nos brônquios, presente em ratos e camundongos (BAKER, 1998).

O diagnóstico dos animais é performado por sorologia (ELISA, MFIA e IFI) e PCR (CHARLES RIVER, 2009). Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário a obtenção de animais livres de patógenos, testagem e quarentena. Este agente é susceptível aos principais desinfetantes utilizados para desinfecção das instalações (FOX et al., 2015).

## 1.5 MÓDULO III: ECTO e ENDOPARASITAS

### 1.5.1 Ácaros (ectoparasitas)

Os ácaros são parasitas externos (ectoparasitas) que habitam a pele, pelo e ouvido e dos hospedeiros. São da família *Arachnida* e podem afetar todas as espécies de animais de laboratório, sendo mais comumente encontrados em camundongos. Os ácaros mais comuns em camundongos são *Myocoptes musculinus*, *Myobia musculi* e *Radfordia affinis*. Enquanto nos ratos, os mais comuns são *Ornithonyssus bacoti* (agente zoonótico) e *Radfordia ensifera* (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006). A transmissão destes parasitas ocorre por contato direto com animais infectados, ou materiais contaminados, como por exemplo: maravalha, bebedouros e gaiolas mal higienizadas.

Os ácaros encontrados em pelos, vivem e se reproduzem na pelagem dos animais, utilizando a pele do hospedeiro para se alimentar de células epiteliais que sofreram descamação. Já os ácaros encontrados na pele do hospedeiro, vivem diretamente na pele ou nos folículos pilosos. Os ácaros são comumente observados no dorso, cabeça ou pescoço do animal. Apesar de serem capazes de parasitar humanos, no entanto, não representam importância zoonótica, com exceção do agente *O. bacoti*, que pode transmitir doenças dos ratos aos humanos.

Os sinais clínicos observados são: alopecia, prurido e dermatite ulcerativa. A dermatite ulcerativa pode ser agravada caso haja infecção bacteriana secundária associada. Os sinais costumam se agravar conforme o avanço da idade dos hospedeiros. As linhagens de animais que não possuem pelos, como camundongos nude ou *hairless*, não são parasitadas por ácaros (FOX et al., 2015).

A identificação destes parasitas é bastante simples comparado aos demais agentes, podendo ser realizado por observação direta dos animais, análise de pelos ou raspado cutâneo em microscópio óptico. Para a prevenção do agente nas

instalações, é necessário a obtenção de animais livres de ácaros, testagem e quarentena. O controle de animais silvestres nas dependências das instalações é também de suma importância, uma vez que podem estar infectados.

O tratamento dos animais é uma possibilidade, sendo recomendada a utilização de inseticidas da família da ivermectina. A ivermectina pode ser utilizada a 1% de forma tópica na forma de spray, ou até mesmo diluído na água de beber. A aplicação pode ser realizada 3 vezes (com intervalos semanais) ou a cada 2-3 meses – sendo necessário avaliar a resposta ao tratamento via presença de ácaros, ovos e sinais clínicos (BAUMANS; HAVENAAR; VAN HERCK, 1988). A higienização da instalação, desinfecção de materiais e equipamentos, auxiliam na eliminação do agente do ambiente. No entanto, a rederivação cesariana ou transferência embrionária são as técnicas recomendadas para obtenção de animais livres dos parasitas (CHARLES RIVER, 2009).

#### 1.5.2 Protozoários intestinais

Os protozoários são parasitas que habitam o trato gastrointestinal, com ênfase nas porções cólon e ceco. São classificados como seres eucarióticos, unicelulares e flagelados, de diversas famílias, podendo afetar todas as espécies de animais de laboratório.

Os protozoários mais comuns em camundongos são: *Chilomastix bettencourti*, *Cryptosporidium muris*, *Cryptosporidium parvum*, *Eimeria spp.*, *Entamoeba muris*, *Giardia muris*, *Hexamastix muris*, *Spironucleus muris*, *Trichomonas muris*, e *Tritrichomonas muris*. Em ratos, os mais comuns são: *Chilomastix bettencourti*, *Cryptosporidium muris*, *Cryptosporidium parvum*, *Eimeria spp.*, *Entamoeba muris*, *Hexamastix muris*, *sp.*, *Spironucleus muris*, *Trichomonas muris* e *Tritrichomonas muris* (CHARLES RIVER, 2009).

A transmissão destes parasitas ocorre por contato com cistos, o que ocorre por via fecal-oral. Em geral, não há sinais clínicos associados à infecção por protozoários. Em animais imunocomprometidos ou jovens altamente infestados, os sinais observados são: perda de peso, postura arqueada, pelagem suja e arrepiada, e diarreia (FOX et al., 2015).

A identificação destes parasitas é realizada por observação direta das fezes e esfregaços do conteúdo intestinal. Microscopicamente é possível observar os protozoários nas criptas intestinais ou até mesmo livres no lúmen. análise de pelos ou



raspado cutâneo em microscópio óptico. Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário a obtenção de animais livres de ácaros, testagem e quarentena. O controle de animais vertebrados e invertebrados nas dependências das instalações é também de suma importância (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

O tratamento dos animais pode ser realizado com ivermectina ou metronidazol (BAUMANS; HAVENAAR; VAN HERCK, 1988). A higienização do ambiente com desinfetantes a base de cloro, desinfecção de materiais e equipamentos, auxiliam na eliminação do agente do ambiente. A rederivação cesariana ou transferência embrionária são as técnicas recomendadas para obtenção de animais livres dos parasitas.

### 1.5.3 Parasitas (Oxiurídeos e Platelminhos)

Os parasitas da família *Oxyuridae* possuem ciclo de vida direto, não exigindo a passagem por um hospedeiro intermediário para se tornarem infectivos. Os oxiurídeos mais comuns em camundongos e ratos são: *Syphacia obvelata*, *Syphacia muris* e *Aspiculuris muris*. Em gerbils: *Dentostomella translucida*, e em hamsters: *S. criceti* e *S. mesocriceti*. Por fim, um platelminto de grande importância por seu caráter zoonótico, que acomete principalmente camundongos e ratos, é o cestódeo *Hymenolepis nana* (CHARLES RIVER, 2009).

A transmissão destes parasitas ocorre pela ingestão de ovos, pela rota fecal-oral. É também possível a transmissão por fômites. Quando presentes, os sinais clínicos observados são: perda de peso, pelagem suja e arrepiada, e prolapso retal.

A identificação destes parasitas é realizada por testes específicos: teste da fita adesiva perianal, swab anal, método de sedimentação espontânea das fezes, avaliação do conteúdo presente no ceco e cólon (pós-necrópsia). A detecção é facilitada em animais jovens, pois animais mais velhos podem desenvolver imunidade e eliminar a infecção, ou apresentar poucos parasitas, favorecendo um resultado falso-negativo (ANDRADE; PINTO; OLIVEIRA, 2006).

Para a prevenção do agente nas instalações, é necessário a obtenção de animais livres de ácaros, testagem e quarentena. O controle de animais vertebrados e invertebrados nas dependências das instalações é também de suma importância.

O tratamento dos animais pode ser realizado com febendazol (anti-helmíntico de amplo espectro) incorporado na ração, estando disponível comercialmente. No ambiente, os vermes são resistentes à desinfetantes comuns, mas suscetíveis à altas

temperaturas (FOX et al., 2015). A rederivação cesariana ou transferência embrionária são as técnicas recomendadas para obtenção de animais livres dos parasitas (CHARLES RIVER, 2009).

## CONCLUSÃO

O monitoramento sanitário é fundamental para o controle de qualidade dos animais utilizados em pesquisa, possibilitando identificar agentes patogênicos como vírus, bactérias, endo e ectoparasitas, e estabelecer medidas resolutivas. Um resultado negativo para patógenos específicos, por exemplo, garante um animal de alta qualidade e implica que o biotério possui medidas de bioexclusão adequadas.

Um resultado positivo na colônia demanda uma revisão dos procedimentos realizados no biotério, pois indica que houve uma quebra de barreira. Ainda, é necessário providenciar o tratamento dos animais ou erradicação do agente encontrado. Manter a colônia livre de patógenos é uma questão ética irrefutável, mas também, uma forma de prover resultados científicos livres de interferências específicas, contribuindo com a veracidade e reprodutibilidade dos dados.

É de suma importância que a equipe de profissionais envolvidos com a experimentação animal esteja atenta aos sinais clínicos visíveis e à importância da manutenção do status sanitário animal. O compilado de informações a respeito dos agentes em fichas técnicas, traz uma série de benefícios, como: rápido acesso às informações, rápida e assertiva avaliação dos animais, acesso a epidemiologia do agente, melhora da comunicação entre os profissionais e tomada de decisão. A elaboração de um *checklist* pelo veterinário responsável-técnico do biotério e a consulta à imagens ilustrativas (disponíveis em guias on-line) dos sinais clínicos também podem auxiliar no treinamento dos funcionários (CHARLES RIVER, 2011).

Agentes como *Salmonella*, Hantavírus, *Hymenolepis nana*, entre outros, são causadores de doenças transmissíveis ao homem, classificadas como zoonoses. Portanto, o treinamento dos funcionários é também um procedimento ético com a equipe, que poderá redobrar os cuidados ao manejar os animais infectados.

A partir da análise de todas as doenças abordadas, além do monitoramento sanitário constante da colônia, adoção de algumas medidas são eficazes na prevenção da maioria das doenças, como: aquisição de animais negativos, o controle de animais silvestres nas dependências do biotério, constante desinfecção do ambiente e fômites, utilização de equipamentos de proteção individual descartáveis.

Em um estudo realizado na Argentina, foram investigadas as contaminações microbiológicas de camundongos e ratos em instalações convencionais, destacando a importância da biossegurança para evitar a propagação de doenças. O trabalho demonstrou que os parasitas *Syphacia spp.*, *Trichomonas spp.*, o vírus da hepatite do camundongo, o vírus da Sialodacrioadenite e a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*, foram os principais a acometer camundongos e ratos. Os resultados indicam uma alta incidência de infecções, sugerindo uma falha geral no controle sanitário (CARRIQUIRIBORDE et al., 2020). Há também estudos que apontam que o astrovírus murinos está amplamente disseminado em instalações de pesquisa no Japão e nos Estados Unidos e potencialmente, a nível global.

Uma vez observado que diversas instalações ao redor do mundo possuem patógenos amplamente disseminados (ALBERS et al., 2023; CARRIQUIRIBORDE et al., 2020; NG et al., 2013; SCHMIDT et al., 2017), e alguns destes patógenos não constam na lista proposta pela FELASA, fica evidente a necessidade de atualização do documento. Ainda, as recomendações da FELASA devem ser utilizadas como referência, mas não como uma lista imutável de agentes, sendo necessário adicionar e excluir agentes de monitoração de acordo com as necessidades de cada biotério.

Os profissionais que trabalham com animais de pesquisa precisam ser capacitados para identificarem infecções em uma colônia e providenciarem soluções, visando prover o bem-estar dos animais e funcionários (SOUZA et al., 2017). Pode-se concluir que é necessário a harmonização internacional do monitoramento de saúde em animais de laboratório, de forma a garantir e uniformizar a qualidade dos animais, validade dos resultados e a comparação de dados entre diferentes instituições e países (NICKLAS, 2008).

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

ALBERS, T. M. et al. Pathogen Prevalence Estimates and Diagnostic Methodology Trends in Laboratory Mice and Rats from 2003 to 2020. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 62, n. 3, p. 229–242, 1 maio 2023.

ANDRADE, A.; PINTO, S.; OLIVEIRA, R. **Animais de Laboratório: criação e experimentação**. [s.l.] Editora FIOCRUZ, 2006.

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

BAKER, M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. **Nature**, v. 533, n. 7604, p. 452–454, 26 maio 2016.

BAUMANS, V.; HAVENAAR, R.; VAN HERCK, H. The use of repeated treatment with Ivomec and Néguvon spray in the control of murine fur mites and oxyurid worms. **Laboratory animals**, v. 22, n. 3, p. 246–9, jul. 1988.

BUCHHEISTER, S.; BLEICH, A. Health Monitoring of Laboratory Rodent Colonies—Talking about (R)evolution. **Animals**, v. 11, n. 5, p. 1410, 14 maio 2021.

CARRIQUIRIBORDE, M. et al. Microbiological contaminations of laboratory mice and rats in conventional facilities in Argentina. **Revista Argentina de Microbiología**, v. 52, n. 2, p. 96–100, abr. 2020.

CHARLES RIVER. **Infectious Agent Technical Information**. Disponível em: <<https://www.criver.com/products-services/research-models-services/animal-health-surveillance/infectious-agent-information?region=3701>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

CHARLES RIVER. **Handbook of Clinical Signs in Rodents & Rabbits**.

---

<sup>1</sup> ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação - referências - elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2018.

COMPTON, S. R.; BOOTH, C. J.; MACY, J. D. Murine Astrovirus Infection and Transmission in Neonatal CD1 Mice. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS**, v. 56, n. 4, p. 402–411, 1 jul. 2017.

DORA. **Doenças de animais de pesquisa**. Disponível em: <<https://dora.missouri.edu/mice/>>. Acesso em: 25 jun. 2024.

DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, 28 nov. 2014.

ERICSSON, A. C.; CRIM, M. J.; FRANKLIN, C. L. A brief history of animal modeling. **Missouri medicine**, v. 110, n. 3, p. 201–5, 2013.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine: Third Edition**. Academic press, 2015.

INTERNATIONAL MOUSE STRAIN RESOURCE. **International Mouse Strain Resource Repository**.

LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e Manejo de Animais de Laboratório**. 2. ed. [s.l.] Editora Atheneu, 2017.

MÄHLER, M. et al. FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. **Laboratory animals**, v. 48, n. 3, p. 178–192, jul. 2014.

MOREIRA, J. C. DE O. et al. A semi-nested RT-PCR assay for detection of norovirus in rat fecal samples. **Experimental Animals**, v. 68, n. 2, p. 169–176, 2019.

NG, T. F. F. et al. Identification of an astrovirus commonly infecting laboratory mice in the US and Japan. **PloS one**, v. 8, n. 6, p. e66937, 2013.

NICKLAS, W. **International harmonization of health monitoring**. **ILAR Journal**, 2008.

PIASECKI, T.; CHRZASTEK, K.; KASPRZYKOWSKA, U. Mycoplasma pulmonis of Rodents as a Possible Human Pathogen. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 17, n. 7, p. 475–477, jul. 2017.

PRITCHETT-CORNING, K. R.; COSENTINO, J.; CLIFFORD, C. B. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. **Laboratory Animals**, v. 43, n. 2, p. 165–173, 1 abr. 2009.

SANT'ANNA, L. M. L.; OLIVEIRA, F. DE J.; MELO, C. M. DE. Estudo comparativo de técnicas parasitológicas baseada no princípio de sedimentação espontânea (Hoffman) e Parasitokit®. **Scire Salutis**, v. 3, n. 1, p. 6–15, 21 maio 2013.

SCHMIDT, K. et al. Development of a multiplex serological assay reveals a worldwide distribution of murine astrovirus infections in laboratory mice. **PloS one**, v. 12, n. 10, p. e0187174, 2017.

SCHOCH, C. L. et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. **Database : the journal of biological databases and curation**, v. 2020, 1 jan. 2020.

SHAIK, R.; BOBBY, M. N.; RAHAMATHULLA, S. AN OVERVIEW OF EXPERIMENTAL RODENT PATHOGENS: HEALTH MONITORING AND LATEST DIAGNOSTIC TECHNIQUES. **Journal of Advanced Scientific Research**, v. 13, n. 01, p. 115–124, 10 fev. 2022.

SOUZA, G. F. DE et al. Fatores de riscos ocupacionais e implicações à saúde do trabalhador em biotérios. **Saúde em Debate**, v. 41, n. spe2, p. 188–199, jun. 2017.

SU, C.-M. et al. The origin and past demography of murine astrovirus 1 in laboratory mice. **The Journal of general virology**, v. 102, n. 2, fev. 2021.

VOELKL, B. et al. Reproducibility of animal research in light of biological variation. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 21, n. 7, p. 384–393, 15 jul. 2020.

WATERSTON, R. H.; LINDBLAD-TOH, K. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. **Nature**, v. 420, n. 6915, p. 520–562, dez. 2002.

WHARY, M. T.; FOX, J. G. Detection, eradication, and research implications of Helicobacter infections in laboratory rodents. **Lab animal**, v. 35, n. 7, p. 25–7, 30–6, 2006.

## ANEXOS

Ficha Técnica

2024

# Astrovirus



## Classificação

Vírus de RNA, não envelopado, da família Astroviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos e ratos.



## Frequência e Transmissão

Altamente prevalente em colônias de camundongos. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites.



## Sinais clínicos

Não ha sinais clínicos e lesões evidentes em animais adultos.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.  
Controle de animais silvestres.  
Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).  
Derivação cesariana ou transferencia embrionária são o padrão outro para erradicação da doença.  
Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

- CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.  
FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].  
BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Rotavirus



## Classificação

Vírus de RNA, não envelopado, da família Reoviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos e ratos.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites.



## Sinais clínicos

Em animais jovens há sinais como diarreia, distensão abdominal, prejuízo no crescimento e dermatite perianal.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Mousepox virus



## Classificação

Vírus de DNA, envelopado, da família Poxviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos e ratos.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites.



## Sinais clínicos

Os sinais clínicos incluem pelo eriçados, postura arqueada, edema facial, inchaço dos membros, conjuntivite, pústulas na pele, ulceração rostral, em membros, orelhas e cauda. As lesões ulcerativas são bastante características e podem evoluir para amputações.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Hantavirus



## Classificação

Vírus de RNA, envelopado, da família Bunyviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos, ratos, hamsters, gerbis e humanos - sendo um agente zoonótico.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites.



## Sinais clínicos

Em animais jovens há sinais como diarreia, distensão abdominal, prejuízo no crescimento e dermatite perianal.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

Se houver um caso positivo na colônia, todos os animais deverão ser eutanasiados. A derivação cesariana ou transferência embrionária podem ser realizadas.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Lymphocytic Choriomeningitis Virus



## Classificação

Vírus de RNA, envelopado, da família Arenaviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos, hamsters, gerbis e humanos - sendo um agente zoonótico. Ratos são mais resistentes, enquanto hamsters são mais susceptíveis.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá pelo contato com saliva, secreções e urina de animais infectados. Há transmissão vertical.



## Sinais clínicos

A doença se manifesta de forma aguda ou persistente. A forma persistente é adquirida verticalmente e os sinais são: postura arqueada, ascite, glomerulonefrite e morte. Há também casos assintomáticos, em que há disseminação viral silenciosa. O vírus se replica nas células de Kupfer, portanto a necrose hepática acompanha a doença clínica. A forma aguda ocorre quando há infecção após uma semana de idade e há maior probabilidade de morte súbita.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.



## Prevenção e Tratamento

Se o agente for confirmado na colônia, todos os animais deverão ser eutanasiados. A derivação cesariana não é efetiva por conta da transmissão vertical. Existe a possibilidade de realizar a transferência embrionária e fazer a testagem dos animais gerados para verificar a efetividade do procedimento.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Mouse Hepatitis Virus



## Classificação

Vírus de RNA, envelopado, da família Coronaviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e aerossóis. Há transmissão vertical.



## Sinais clínicos

Há duas cepas principais denominadas politrópica e enterotrópica. A primeira acomete o sistema respiratório, podendo atingir o sistema nervoso e a segunda o sistema digestivo. Os sinais clínicos incluem: prejuízo no crescimento, diarreia, urina amarronzada, icterícia, sinais neurológicos (espasmos, incoordenação e tremores), podendo levar a morte.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Mouse parvovirus

(Minute virus of mice, Mouse parvovirus)



## Classificação

Vírus de DNA, não envelopado, da família Parvoviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites.



## Sinais clínicos

Não há sinais clínicos e lesões histológicas, nem mesmo em animais imunodeficientes.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Rat parvovirus

(Kilham rat virus, Rat Minute virus, Toolan H-1, Rat Parvovirus)



## Classificação

Vírus de DNA, não envelopado, da família Parvoviridae.



## Espécies acometidas

Ratos.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral, contato direto e fômites. Há transmissão vertical.



## Sinais clínicos

Não há sinais clínicos e lesões histológicas, nem mesmo em animais imunodeficientes.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI, IHA.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Norovirus



## Classificação

Vírus de RNA, não envelopado, da família Caliciviridae.



## Espécies acometidas

Ratos e camundongos.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão se dá via fecal-oral,



## Sinais clínicos

Não há sinais clínicos e lesões histológicas em animais imunocompetentes. Em animais com imunodeficiência inata há sinais como perda de peso e diarreia. É possível observar, microscopicamente, hepatite, peritonite e pneumonia.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Em casos positivos, é recomendada a depopulação do biotério.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Reovirus tipo 3 (REO-3)

(Reovirus)



## Classificação

Vírus de RNA, não envelopado, da família Reoviridae.



## Espécies acometidas

Ratos, camundongos, hamsters, cobaia.



## Frequência e Transmissão

Raro em laboratórios, comum em animais de vida-livre



## Sinais clínicos

Não ha sinais clínicos em animais adultos.

Em animais jovens os sinais clínicos incluem: diarreia, pelagem oleosa, icterícia e podem afetar o crescimento.

Lesão histológica: encefalite difusa.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.

Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células e anticorpos).

Derivação cesariana ou transferencia embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Em casos positivos, é recomendada a depopulação do biotério.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Pneumonia virus of mice



## Classificação

Vírus de RNA, envelopado, da família Paramyxoviridae.



## Espécies acometidas

Camundongo, ratos, gerbis, cobaias e coelhos.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via contato direto com secreções de animais infectados.



## Sinais clínicos

A doença se manifesta de forma subclínica, no entanto, dispnéia, apatia podem se manifestar.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Mouse adenovirus



## Classificação

Vírus de DNA, não envelopado, da família Adenoviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via contato direto com secreções, fezes e urina de animais infectados.



## Sinais clínicos

A doença se manifesta de forma subclínica, no entanto, dispnéia, apatia podem se manifestar.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Sendai virus



## Classificação

Vírus de RNA, envelopado, da família Paramyxoviridae.



## Espécies acometidas

Camundongos, ratos, e cobaias.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via contato direto com secreções de animais infectados.



## Sinais clínicos

Os principais sinais observados são relativos à pneumonia, como: perda de peso, dispnéia, ranger de dentes e órbita e animais jovens. Os achados da necrópsia incluem focos pretos necróticos nos pulmões. Em ratos, os animais podem apresentar problemas reprodutivos, rinite, bronquite e bronquiolite.



## Diagnóstico

Sorologia: ELISA, MFIA, IFI.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Aquisição de animais certificados sanitariamente.  
Controle de animais silvestres.  
Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).  
Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.  
Em casos positivos, é recomendada a depopulação do biotério.  
Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.  
FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].  
BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Helicobacter spp

(*H. bilis* e *H. hepaticus*)



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Helicobacteriaceae.



## Espécies acometidas

Ratos, camundongos, hamsters, cobaia.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão ocorre pela via fecal-oral, fômites e aerossóis.



## Sinais clínicos

Animais imunocompetentes são assintomáticos.

Animais imunodeficientes podem desenvolver doença inflamatória intestinal, apresentando sinais clínicos como prolapso retal e diarreia.



## Diagnóstico

Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Rodentibacter spp



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Pasteurellaceae.



## Espécies acometidas

Ratos, camundongos, hamsters, cobaia.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão ocorre pelo contato direto e via vertical, mas não por fômites.



## Sinais clínicos

A doença é comumente assintomática. Quando presentes, os sinais clínicos incluem rinite, otite, broncopneumonia, presença de abscessos na região dos olhos, pele e glândulas mamárias.



## Diagnóstico

Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Streptococci B-Haemolytic



## Classificação

Bactéria gram-positiva da família Streptococcaceae.



## Espécies acometidas

Ratos, camundongos, hamsters, cobaias.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores. A transmissão ocorre pelo contato direto com secreções de animais infectados.



## Sinais clínicos

A doença é comumente assintomática. Quando presentes, os sinais clínicos incluem dermatite ulcerativa, conjuntivite e hiperpréia. Em cabaias pode ser observado edema, infecção dos linfonodos e broncopneumonia.



## Diagnóstico

Microbiologia: Isolamento do agente a partir de tecidos infectados.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Streptococcus pneumoniae



## Classificação

Bactéria gram-positiva da família Streptococcaceae.



## Espécies acometidas

Ratos, cobaias e camundongos.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se dá via aerossóis e pelo contato direto com secreções de animais infectados.



## Sinais clínicos

A doença pode ser assintomática. Quando presentes, os sinais clínicos incluem postura arqueada, inapetência, descarga nasal e conjuntivite. Em cobaias, é comum a ocorrência de aborto em fêmeas infectadas. Os achados de necrópsia incluem exsudato purulento na cavidade nasal, pulmões com lesões de coloração vermelho escura, peritonite, pericardite e broncopneumonia.



## Diagnóstico

Microbiologia: cultura bacteriana de lesões em ágar sangue 5%.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Citrobacter rodentium



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Enterobacteriaceae.



## Espécies acometidas

Camundongos e gerbis.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se ocorre pela via fecal-oral.



## Sinais clínicos

A doença ocorre principalmente em animais jovens e manifestando os sinais clínicos como diarréia, colite, perda de peso, prolapso retal e até óbito. O agente coloniza o trato gastrointestinal, induzindo a redução do tamanho do ceco e hiperplasia da mucosa do cólon.



## Diagnóstico

Cultura bacteriana de lesões em ágar MacConkey.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferencia embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# *Clostridium piliforme*

(Doença de Tyzzer)



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Clostridiaceae.



## Espécies acometidas

Camundongos, ratos, cobaias e coelhos.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão se pela ingestão de esporos presentes no ambiente ou fezes de animais infectados.



## Sinais clínicos

Quando os sinais clínicos estão presentes incluem abdome distendido, diarreia e óbito súbito. Os achados de necropsia consistem em pontos brancos de necrose no fígado, ileíte necrosante, colite e aumento dos



## Diagnóstico

Histopatológico: coleta da junção íleo-ceco-cólica e fígado. Coloração por Giemsa ou Warthin-Starry e identificação de focos necróticos com a presença de bactérias.

Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# *Corynebacterium Kutscheri*



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Corynebacteriaceae.



## Espécies acometidas

Camundongos, ratos, e hamsters.



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores. A transmissão ocorre pela via oral-fecal.



## Sinais clínicos

A doença é comumente assintomática ou manifesta sinais inespecíficos como perda de peso, sinais respiratórios e presença de secreção porfirínica em ratos. A necrópsia de animais infectados pode revelar a presença de nódulos acinzentados, com centro necrótico cercado por



## Diagnóstico

Cultura bacteriana de lesões em meios como FCN (meio de infusão de cérebro e coração com furazolidona, ácido nalidíxico e colimicina).  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, células, anticorpos, etc.).

Derivação cesariana ou transferência embrionária são o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# *Mycoplasma pulmonis*



## Classificação

Bactéria sem parede celular da família Mycoplasmataceae.



## Espécies acometidas

Camundongos e ratos, sendo cobaias e gerbis susceptíveis à infecção experimental.



## Frequência e Transmissão

Comum em colônias de roedores alojados em biotérios convencionais. A transmissão ocorre via contato direto, aerossóis e transplacentária.



## Sinais clínicos

A doença pode ser assintomática ou manifesta sinais como: perda de peso, dispnéia, presença de secreção porfirínica, postura arqueada, pelos arrepiados, movimentos em círculos. Efeitos reprodutivos são comuns e incluem infertilidade, aborto e morte fetal e neonatal.



## Diagnóstico

Sorologia: MFIA, ELISA, IFI.

Molecular: PCR.

Microbiologia: utilização de meio de cultivo seletivo PPLO ("Pleuropneumonia Like Organism").



## Prevenção e Tratamento

Controle de animais silvestres.

Monitoramento sanitário do material biológico (tumores, célula e anticorpos).

A transferência embrionária é o padrão ouro para erradicação da doença.

Procedimentos de limpeza, desinfecção e esterilização são

imprescindíveis e parte do monitoramento das barreiras sanitárias.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.



# Salmonella

(S. Enterica)



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Enterobacteriaceae.



## Espécies acometidas

Todos os roedores são susceptíveis, bem como répteis e humanos, sendo considerada uma zoonose.



## Frequência e Transmissão

Raro em laboratórios, comum em animais silvestres.



## Sinais clínicos

A infecção pode ser subclínica ou manifestar sinais inespecíficos como perda de peso, pelos arrepiados, anorexia, diarreia, conjuntivite e presença de secreção porfirínica em ratos. A necrópsia revela focos pálidos no fígado, esplenomegalia, aumento da espessura da parede do trato intestinal e presença de fluido ao invés de fezes no intestino. É possível visualizar necrose no fígado, baço e linfonodos mesentéricos.



## Diagnóstico

Cultura bacteriana das fezes e linfonodos mesentéricos.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Em casos positivos, todos os animais da colônia deverão ser eutanasiados. O tratamento com antibióticos é recomendado com o propósito de manter um animal para o procedimento de transferência embrionária.

A salmonella é uma bactéria que possui capacidade de formar biofilme e sobreviver por meses no ambiente. Os compostos químicos como dióxido de cloro, peróxido de hidrogênio, hipoclorito de sódio são eficazes na eliminação do agente.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.

# Streptobacillus moniliformis



## Classificação

Bactéria gram-negativa da família Fusobacterium.



## Espécies acometidas

Camundongos desenvolvem a doença clínica e ratos são portadores assintomáticos. O agente pode ser transmitido à humanos, sendo uma



## Frequência e Transmissão

Raro em colônias de roedores, comum em animais silvestres. A transmissão ocorre pelo contato direto com secreções e mordeduras de animais infectados.



## Sinais clínicos

Os sinais incluem linfadenite cervical, diarreia, conjuntivite, cianose, hemoglobinúria e perda de peso. Se os animais sobrevivem à fase aguda, podem manifestar poliartrite, osteomielite e abscessos. A necrópsia revela focos necróticos no fígado e baço, petéquias em serosas e nefrite intersticial.



## Diagnóstico

Cultura bacteriana das secreções da nasofaringe em ágar sangue.  
Molecular: PCR.



## Prevenção e Tratamento

Em casos positivos, todos os animais da colônia deverão ser eutanasiados. O tratamento com antibióticos é recomendado com o propósito de manter um animal para o procedimento de transferência embrionária.

A salmonella é uma bactéria que possui capacidade de formar biofilme e sobreviver por meses no ambiente. Os compostos químicos como dióxido de cloro, peróxido de hidrogênio, hipoclorito de sódio são eficazes na eliminação do agente.

## Referências

CHARLES RIVER. Technical sheet. 2009.

FOX, J. G. et al. **Laboratory Animal Medicine**: Third Edition. [s.l.: s.n.].

BAKER, D. G. Natural pathogens of laboratory mice, rats, and rabbits and their effects on research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 2, 1998.