

Principais doenças dos camundongos, ratos e *Hamsters*

Andréa Mendes Pereira

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

ANDRADE, A., PINTO, SC., and OLIVEIRA, RS., orgs. *Animais de Laboratório: criação e experimentação* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. 388 p. ISBN: 85-7541-015-6. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

P rincipais Doenças dos Camundongos, Ratos e *Hamsters*

Andréa Mendes Pereira

INTRODUÇÃO

O progresso na ciência biomédica conduz, inevitavelmente, a uma grande sofisticação da metodologia científica. Nos últimos anos, tem sido perceptível o aumento da necessidade de refinamento na qualidade dos animais de laboratório, principalmente dos camundongos e ratos. A comunidade científica reconhece, cada vez mais, que as doenças nessas espécies alteram enormemente os resultados experimentais. Além disso, devemos considerar a grande variedade genética determinada pelas inúmeras linhagens existentes, o que estabelece extremos de susceptibilidade entre tais linhagens quando expostas aos mesmos agentes, sob as mesmas condições ambientais. Desse modo, prevenir e controlar a qualidade da saúde dessas colônias tem sido uma das tarefas mais exploradas pela ciência de animais de laboratório.

O *hamster*, geralmente considerado como uma das espécies mais saudáveis e resistentes, é um portador de diversos vírus e bactérias patogênicas para outras espécies de animais de laboratório e domésticas. Sendo assim, o controle sanitário dessa espécie é indispensável, não só pela interferência biológica, como também por ser fonte de infecção para outros animais, sobretudo quando partilham o mesmo ambiente.

O programa de prevenção e controle sanitário deve considerar três aspectos altamente interligados:

- a prevenção das condições que favorecem o estabelecimento das doenças através de manejo adequado dos animais na criação e experimentação, desfavorecendo o estresse; manutenção de barreiras sanitárias eficientes; higienização adequada do ambiente, equipamentos e materiais;
- a detecção de infecções latentes por meio de uma avaliação sistemática do estado sanitário da colônia, esgotando os meios de diagnóstico laboratorial desenvolvidos até o momento;
- o manejo da enfermidade nos casos de eventuais suspeitas de surtos, incluindo a identificação da doença, inibição de sua propagação e eliminação do agente causal.

SISTEMA RESPIRATÓRIO

As doenças do trato respiratório estão entre os problemas de saúde mais comuns no camundongo, rato e *hamster*. As condições envolvidas variam desde infecções inaparentes até aquelas causadas por agentes específicos, cujas patogenicidade e interferência na experimentação são variáveis. As formas subclínicas da doença são mais comuns, e o sinergismo de infecções concomitantes tem um efeito muito mais potente do que o realmente reconhecido.

Os agentes geralmente envolvidos nas doenças respiratórias estão listados a seguir, em ordem decrescente de importância.

Quadro 1 – Principais agentes patogênicos que acometem o trato respiratório de camundongos e ratos, agrupados em ordem decrescente de importância

| GRUPO | CAMUNDONGO | RATO |
|-------|--|---|
| I | Vírus Sendai <i>Mycoplasma pulmonis</i> | <i>Mycoplasma pulmonis</i> Vírus Sendai Bacilo cílio associado <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Corynebacterium kutscheri</i> |
| II | Vírus da pneumonia do camundongo <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma neurolyticum</i> <i>Mycoplasma collis</i> Vírus K | Coronavírus do rato Vírus da sialodacrioadenite Vírus da pneumonia do camundongo <i>Pneumocystis carinii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Mycoplasma collis</i> |
| III | <i>Corynebacterium kutscheri</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Pasteurella pneumotropica</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> Adenovírus | <i>Pasteurella pneumotropica</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> Adenovírus |

Infecções por vírus Sendai associadas ao *Mycoplasma pulmonis* são bastante comuns tanto em camundongos quanto em ratos. No grupo II, estão incluídos agentes de pouca frequência e importância questionável para esse sistema. No grupo III, estão patógenos que não são primariamente respiratórios.

No *hamster*, as infecções respiratórias são geralmente causadas por bactérias dos gêneros *Pasteurella*, *Streptococcus* e *Salmonella*. Muitos desses agentes podem ser habitantes naturais do trato respiratório nessa espécie animal. A doença clínica pode ser manifestada por pneumonia, conjuntivite, otite média e interna e encefalite.

VÍRUS SENDAI

É um *Paramyxovirus* classificado como vírus da parainfluenza tipo I, sendo antígenicamente relacionado a outros vírus parainfluenza. Possui envelope, o que o torna sensível aos solventes orgânicos (éter, clorofórmio). O vírus já foi isolado em camundongo, rato e *hamster*. Na cobaia, já foi detectada evidência sorológica, mas o vírus ainda não foi isolado.

A transmissão se dá por contato direto e por aerossóis. A via de infecção é a nasal e o período de incubação é de 9 a 14 dias. Quando a colônia é infectada pela primeira vez, a doença se propaga por toda a população de animais, determinando estertores e dispnéia, gestação prolongada, morte neonatal, pós-desmame e menor ganho de peso dos animais em crescimento. Depois de instituída a imunidade, em dois meses, a colônia volta ao normal. Reinfecções posteriores passam a ser mantidas pela contínua oferta de animais jovens susceptíveis. No rato, quando a infecção não está associada a outros agentes, não traz maiores transtornos além de baixa fertilidade, redução de peso da prole e da taxa de crescimento.

A infecção é geralmente assintomática e com baixa mortalidade. Os animais mais susceptíveis, como o camundongo 129/J (atímico), *Swiss nude*, DBA/1J e DBA/2J, podem apresentar sinais de doença respiratória ou morte súbita. À necropsia, os pulmões estão consolidados com aspecto avermelhado e bordos demarcados entre as áreas saudáveis e afetadas. Microscopicamente, observa-se pneumonia intersticial, frequentemente complicada por infecções bacterianas secundárias.

O diagnóstico é confirmado através da sorologia ou do isolamento do vírus em ovo embrionado de pinto ou em culturas de células renais de macaco, onde se observa o efeito citopático, ou se confirmam reações sorológicas 7 a 14 dias depois da inoculação com material coletado por *swab* nasofaríngeo ou de tecido pulmonar.

Como não se conhece a forma de transmissão do vírus, não existem meios específicos para evitar a propagação do mesmo. Prevenir a entrada do vírus na colônia é a medida mais segura. A derivação cesariana previne e elimina infecções virais e a transferência de embriões de fêmeas infectadas não contamina a mãe receptora.

A infecção pelo vírus Sendai em camundongos altera os parâmetros fisiológicos. No rato, interfere na mitogênese de células T e afeta estudos de carcinogênese.

MYCOPLASMA PULMONIS

Mycoplasma pulmonis é o principal agente causador de infecções respiratórias crônicas no rato. Entretanto, outros agentes bacterianos e virais podem estar envolvidos simultaneamente. O agente também causa doença respiratória em camundongos, coelhos, cobaias e *hamsters*.

A infecção subclínica ocorre em animais mantidos sob barreiras e obtidos por derivação cesariana. A transmissão se dá por aerossóis e através da placenta. A doença pode se apresentar com sinais isolados ou combinados, que podem estar descritos como entidades separadas:

- otite média/interna que induz a um comportamento de andar em círculo;
- rinite com espirros e descarga nasal mucosanguinolenta;
- pneumonia com dispnéia e debilidade progressiva.

Mycoplasma pulmonis também pode infectar o trato genital das fêmeas, sendo capaz de determinar baixa fertilidade, redução de peso da prole ou até infertilidade completa, quando esta forma está presente na colônia.

O diagnóstico é confirmado após a cultura e o isolamento do agente a partir de amostras de *swabs* nasofaríngeos ou lavados traqueobrônquicos. Outros métodos de diagnóstico devem ser utilizados para excluir ou incriminar outros agentes.

A derivação cesariana e o programa de barreiras podem reduzir a prevalência da doença, mas não reduzem a prevalência da infecção. Dessa forma, somente a seleção de animais livres de micoplasmas, identificados por monitoramento contínuo, pode permitir a obtenção de estoques negativos.

SISTEMA DIGESTIVO

A enfermidade de maior significado no *hamster* é uma doença entérica conhecida como ileíte proliferativa, enterite do *hamster* ou hiperplasia ileal atípica, caracterizada por diarreia fétida e aquosa (*wet tail*) e altas taxas de mortalidade entre os lactentes. O animal apresenta-se letárgico, irritado, anorético, com perda de peso e, finalmente, morre 48 horas após o estabelecimento dos sintomas.

A causa dessa condição ainda não é completamente esclarecida. Na literatura, os casos de surtos em colônias de *hamsters* relatam o isolamento de diferentes espécies de bactérias. *Escherichia coli* é a mais incriminada na enterite, ao passo que um organismo intracelular *Corynebacterium-like* parece estar envolvido nas lesões hiperplásicas. Vírus e protozoários também foram encontrados em *hamsters* com ileíte proliferativa, entretanto não foi comprovada sua relação com a doença. Essa condição é favorecida pelo estresse do confinamento.

O diagnóstico é baseado nos sintomas e nos achados histopatológicos. As lesões proliferativas no íleo são consideradas patognomônicas para essa doença. A antibioticoterapia é o único tratamento disponível, mas nem sempre é efetiva. A prevenção está envolvida com adequada higienização do ambiente, redução do estresse e adoção de quarentena para animais recém-adquiridos. A utilização de *top filters* mostrou-se eficaz contra a transmissão de uma gaiola para outra.

As doenças do sistema digestivo são comuns tanto no camundongo quanto no rato, tendo importância comparável às doenças respiratórias. Entretanto, os agentes patogênicos determinam efeitos mais sérios em neonatos e lactentes. Os sinais clínicos podem não estar evidentes quando o animal é enviado à experimentação ou, ainda, quando a diarreia e o retardo no crescimento são sinais muitas vezes difíceis de serem visualizados nessas espécies.

As infecções naturais do trato digestivo são geralmente resultantes da combinação de diversos agentes, sendo complicado determinar qual deles é o responsável pelos sintomas. Sendo assim, é indispensável a utilização de métodos complementares de diagnóstico, como a histopatologia do aparelho digestivo, inclusive das glândulas anexas.

A seguir, estão listados os agentes infecciosos em ordem decrescente de importância para infecções digestivas no camundongo e no rato.

Quadro 2 – Principais agentes patogênicos que acometem o trato digestivo de camundongos e ratos

| GRUPO | CAMUNDONGO | RATO |
|-------|---|---|
| I | Vírus da hepatite do camundongo <i>Spironucleus muris</i> <i>Bacillus piliformis</i> <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Giardia muris</i> Rotavírus de camundongo | Vírus da sialodacrioadenite <i>Spironucleus muris</i> <i>Bacillus piliformis</i> <i>Giardia muris</i> |
| II | Reovírus 3 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Vampirolepyss nana</i> <i>Syphacia</i> spp Citomegalovírus do camundongo | <i>Salmonella enteritidis</i> Rotavírus-like do rato <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Syphacia</i> spp |
| III | Vírus tímico do camundongo Adenovírus <i>Aspicularis tetraoptera</i> <i>Entamoeba muris</i> <i>Tritrichomonas muris</i> | Citomegalovírus do rato Reovírus-3 Adenovírus <i>Entamoeba muris</i> <i>Tritrichomonas muris</i> |

No grupo I, estão incluídos os agentes de maior importância, mas devido à alta prevalência e os efeitos sobre a experimentação, serão discutidos mais detalhadamente o vírus da hepatite do camundongo, o vírus da sialodacrioadenite do rato e *Spironucleus muris*. No grupo II, estão reunidos os agentes de pouco significado, e no grupo III, estão aqueles de significado duvidoso.

VÍRUS DA HEPATITE DO CAMUNDONGO

Trata-se de um coronavírus, sensível ao éter e ao clorofórmio e muito contagioso. É antigenicamente relacionado ao vírus da sialodacrioadenite, além de outros coronavírus.

O camundongo é considerado o hospedeiro natural. A susceptibilidade varia com a idade, a linhagem, o sexo e a virulência da cepa viral. A diferença de susceptibilidade genética se confirma entre as culturas de tecidos originados de linhagens resistentes e sensíveis (NZB, PRI, C3H, A e VSBS). Comumente, as fêmeas são mais afetadas do que os machos. Esse vírus pode interferir em estudos imunológicos tanto em linhagens sensíveis quanto em resistentes.

A infecção determina títulos baixos de anticorpos, o que explica o desenvolvimento de infecções inaparentes, mas que podem ser ativadas sob certas condições. Os adultos possuem imunidade adquirida na primoinfecção. Os neonatos estão protegidos pela imunidade passiva adquirida pelo colostro. A infecção se perpetua entre os animais recém-desmamados, com pouca ou nenhuma sintomatologia clínica, exceto quando estão imunologicamente comprometidos.

Podem servir como fontes de infecção os materiais inoculados contaminados com o vírus, as fezes (mais provável) e os aerossóis. As vias de penetração são a oral e a respiratória. Aparentemente não há infecção placentária.

Nas linhagens susceptíveis e em animais expostos ao vírus sem prévia aquisição de imunidade, a sintomatologia começa entre 4 a 7 dias após a infecção. A urina se torna amarronzada e mancha a região perineal, há icterícia e sinais neurológicos como espasmos, incoordenação, tremores e morte.

Os achados de necropsia são geralmente escassos, podendo incluir manchas pálidas isoladas ou congruentes no fígado e esplenomegalia. Microscopicamente, há necrose no fígado, no cérebro e em alguns órgãos linfóides. Ocorre também degeneração neuronal, encefalite não supurada e desmielinização. Um achado patognomônico é o de células multinucleadas que formam massas sinciciais a partir das células endoteliais de todos os órgãos após 24 horas de infecção.

O diagnóstico é confirmado pela sintomatologia, pela visualização das lesões típicas, no exame *post mortem* e pelo isolamento do vírus em cultivos primários de camundongo. O ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) é o teste de escolha para monitoramento sorológico rotineiro. O fígado de camundongos atímicos expostos a animais suspeitos é o órgão de eleição para isolamento do vírus.

A derivação cesariana é o método mais prático para eliminar o vírus de uma colônia de camundongos, mas somente animais soronegativos devem servir como progenitoras. Barreiras sanitárias eficientes asseguram a manutenção de colônias livres da infecção. O monitoramento sorológico contínuo de subpopulações, a quarentena de animais adquiridos e o uso de filtros nas caixas de transporte são medidas indispensáveis na prevenção dessa enfermidade.

VÍRUS DA SIALODACRIOADENITE

É um coronavírus altamente contagioso, determinante de inflamação das glândulas salivares e lacrimais. Os sintomas são fotofobia, lesões oculares, edema do globo ocular e aumento do lacrimejamento, que geralmente cedem em 1 ou 2 semanas. Quando a glândula salivar está afetada, ocorre edema na região cervical. Apesar da alta morbidade, em alguns casos a doença não determina altas taxas de mortalidade.

O rato é considerado o hospedeiro natural. A doença é propagada por contato direto e por aerossóis. Não há estado de portador: o vírus permanece no animal infectado apenas por sete dias. Os tecidos afetados são glândulas salivares, glândulas lacrimais, linfonodos cervicais, timo e mucosa do trato respiratório. Os animais adultos tornam-se imunes após a primoinfecção.

Nos lactentes com uma semana ou menos de idade pode haver uma conjuntivite transiente com fotofobia e exudato ocular com aderência dos bordos palpebrais, mas esses sintomas podem já ter desaparecido quando o animal é desmamado e fornecido ao pesquisador. Surto repentinos e de alta prevalência podem ocorrer em colônias isentas de imunidade, afetando animais adultos e jovens. Nesses casos, os sintomas são mais severos como edema cervical, espirros, descarga nasal e ocular e úlcera de córnea.

A histopatologia das glândulas salivares e lacrimais revela necrose difusa do epitélio alveolar, acompanhada de infiltrado mononuclear e edema intersticial. No globo ocular, observam-se ceratite, úlcera de córnea, sinéquia, hifema e conjuntivite. Como seqüela da infecção, pode haver degeneração lenticular e retinal. No timo e nos linfonodos cervicais, são vistos focos de necrose.

O diagnóstico é presuntivo e baseado em achados histopatológicos das glândulas salivares e lacrimais. Muitas vezes, as lesões são encontradas uni ou bilateralmente em animais soronegativos. O vírus pode ser isolado em cultivos primários de células de rim de rato ou por inoculação intracerebral em camundongos neonatos e ser demonstrado por imunofluorescência sete dias após a inoculação.

Visto que não ocorre o estado de portador e não há infecções latentes, o vírus da sialodacrioadenite pode ser eliminado através da quarentena da sala afetada, com suspensão de acasalamentos e sacrifício dos recém-nascidos durante 6 a 8 semanas. Reinfecções devem ser controladas por meio de quarentena dos animais adquiridos.

A doença tem alto significado nas pesquisas que envolvem o globo ocular, glândulas salivares e lacrimais ou o trato respiratório de ratos. Pode exacerbar as infecções por *Mycoplasma pulmonis* e reduzir a *performance* reprodutiva, o ganho de peso e o consumo de ração.

SPIRONUCLEUS MURIS

É um parasita intestinal comumente encontrado entre os roedores de laboratório, mesmo que mantidos sob barreiras sanitárias eficientes; sua importância está relacionada às alterações que causa na resposta imunológica. Trata-se de um protozoário flagelado, com ciclo vital direto, que afeta camundongos, ratos e *hamsters*.

Os animais jovens são os mais susceptíveis e se infectam devido à ingestão de cistos altamente resistentes às condições ambientais (são inativados por alguns desinfetantes e altas temperaturas = 45 °C por 30 min). Nos animais adultos, estão presentes poucos trofozoítas, encontrados apenas nas glândulas do piloro.

A infecção é geralmente subclínica em animais imunocompetentes. Enterites crônicas graves são relatadas em camundongos atímicos ou irradiados. Os sintomas são diarreia, desidratação, pelagem áspera, perda de peso, apatia, postura arqueada, distensão abdominal e mortalidade esporádica.

Nos animais imunocompetentes, geralmente não há resposta inflamatória, porém os animais altamente parasitados desenvolvem enterites moderadas a severas, caracterizadas por hiperemia do intestino delgado, contendo fluido aquoso e gás. Esse conteúdo intestinal serve para demonstração do parasita. A histopatologia do órgão revela distensão das criptas intestinais por aglomerados de trofozoítas presentes no espaço intervilosidades. Há encurtamento das microvilosidades e aumento do *turnover* dos enterócitos.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração do parasita no conteúdo intestinal. Casos de infecções mais brandas podem ser confirmados pela histopatologia de seções intestinais e do piloro.

Os procedimentos recomendados para o controle do *S. muris* são a derivação cesariana e a manutenção de barreiras sanitárias eficientes.

SISTEMA TEGUMENTAR

As doenças que afetam a pele e os anexos cutâneos contribuem para muitas das anormalidades clínicas observadas no camundongo e no rato. O diagnóstico definitivo de enfermidades do sistema tegumentar é freqüentemente difícil, mesmo que sejam utilizados métodos laboratoriais apropriados, devido às complexas interações entre os seguintes fatores: agentes patogênicos, agentes oportunistas, resposta e variação genética do hospedeiro, fatores ambientais, interações sociais e outros desconhecidos.

As dermatites/alopécias são as enfermidades freqüentemente observadas. Os ectoparasitas e *Staphylococcus aureus* (um comensal da pele) lideram as causas de doenças de pele no camundongo, enquanto, no rato, este último agente infeccioso é o mais importante. O *hamster* é também afetado por ectoparasitos, fungos dermatófitos e *S. aureus*.

ECTOPARASITOS

Os ectoparasitos têm maior importância em colônias convencionais e são favorecidos pelo estresse da experimentação. Causam efeito mais evidente sobre o tegumento e o estado geral do animal, principalmente quando o agente é hematófago, podendo depreciar a qualidade do animal para a experimentação. Os agentes mordedores alteram a integridade do tegumento, confundindo os resultados da pesquisa.

Entre os parasitas mais comuns no camundongo e no rato estão três ácaros: *Myobia musculi*, *Myocoptes musculinus* e *Radfordia affinis*. *Demodex criceti* e *Demodex aurati* são encontrados no *hamster*, mas não são considerados patogênicos em condições naturais.

Myobia musculi, *Myocoptes musculinus* e *Radfordia affinis*

Myobia musculis é considerado o ácaro mais patogênico no camundongo, enquanto *Myocoptes musculinus* determina lesões mais brandas e *Radfordia affinis* não é reconhecido como um patógeno significativo.

O ciclo vital desses ácaros se completa entre 14 e 23 dias. A transmissão é por contato direto, ou por equipamentos/materiais e correntes de ar (aderido aos pêlos). As infestações são comumente subclínicas. Quando presentes, os sintomas são prurido, alopecia, traumatismo, ulceração da pele e pioderma. As regiões mais afetadas são o dorso, a cabeça e os ombros. As lesões são caracterizadas por hiperqueratose, inflamação e infecção bacteriana secundária.

O diagnóstico é feito através da demonstração e identificação dos ácaros na pele e na base dos pêlos, com o auxílio de um microscópio estereoscópio ou uma lupa.

O controle mais efetivo é a derivação cesariana e a manutenção de barreiras sanitárias. A aplicação de substâncias acaricidas controla a infestação, mas não a erradica completamente, além de interferir na experimentação.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

O microorganismo comumente isolado das lesões de pele de ocorrência natural, no camundongo, no rato e no *hamster*, é *Staphylococcus aureus*. Trata-se de uma das bactérias não esporuladas mais resistentes e está presente na nasofaringe, trato digestivo posterior e no ambiente. O homem pode servir de fonte de infecção para o animal e vice-versa.

A doença clínica depende da virulência da bactéria, das injúrias traumáticas, do hospedeiro e das condições de sanitização do ambiente. As formas clínicas podem ser descritas como dermatites ulcerativas, abscessos e pododermatites.

O diagnóstico depende do isolamento e da identificação do agente a partir do material contido nas lesões, excluindo outros possíveis agentes.

O controle é obtido através de melhoria na sanitização, esterilização de gaiolas e equipamentos e da eliminação de equipamentos que possam causar traumatismos.

SISTEMA HEMATOPOIÉTICO

VÍRUS DA CORIOMENINGITE LINFOCÍTICA (LCMV)

Embora o vírus da coriomeningite linfocítica tenha sido considerado um patógeno tradicionalmente do sistema nervoso central, a viremia e as respostas imunológicas do hospedeiro têm participação central na patogenia, o que justifica seu reconhecimento como um patógeno do sistema hematopoietico.

Trata-se de um *arenavirus*, com envelope (sensível ao éter e formaldeído), tendo, ainda, grande significado zoonótico para pessoas que trabalham com material biológico extraído de camundongos e para proprietários de *hamsters* de estimação. A forma latente da doença interfere em trabalhos experimentais com outros vírus neurotrópicos.

O camundongo selvagem é o reservatório principal da doença, mas o camundongo de laboratório e o *hamster* sírio são considerados hospedeiros naturais. São susceptíveis o homem, os primatas, os cães, os coelhos, as cobaias, os ratos e as galinhas. O LCMV também utiliza diversas linhagens de tumores transplantáveis como hospedeiras em laboratório. Apenas os camundongos e os *hamsters* são reconhecidamente transmissores da doença, podendo eliminar altas concentrações do vírus na urina, na saliva e no leite.

A via de infecção é, provavelmente, através de membrana mucosa e de solução de continuidade da pele. A transmissão se dá por contato direto ou por via placentária.

A doença pode ocorrer de duas formas:

INFECÇÃO TOLERANTE PERSISTENTE – resultante de infecção adquirida no útero ou com alguns dias de idade. Há uma viremia seguida de eliminação do vírus por toda a vida e, posteriormente, o animal desenvolve um quadro de glomerulonefrite com conseqüente emaciação, postura arqueada, ascite e morte;

INFECÇÃO NÃO TOLERANTE (AGUDA) – resultante de infecções adquiridas após uma semana de idade. Há uma viremia sem eliminação do vírus. O curso pode ser fatal dentro de alguns dias ou semanas, ou haverá uma recuperação com eliminação do vírus.

Apesar de estar amplamente distribuída, a enfermidade clínica é rara e depende do vírus, da linhagem do hospedeiro, via de inoculação e idade. Quando inoculado por via intracerebral, o vírus causa convulsões e morte, porém quando inoculado por via intravenosa, produz baixa incidência da doença com pelagem áspera e letargia. As cepas viscerotrópicas causam incidência e mortalidade mais baixas do que as neurotrópicas.

As lesões anatomopatológicas do LCMV são congestão, infiltração linfocítica das meninges, peritonite e proliferação do sistema monocítico fagocitário. Como o vírus se replica primariamente nas células de Kupfer, a necrose hepática é concomitante à doença clínica.

O diagnóstico é realizado por meio da sorologia (imunofluorescência, ELISA) e da inoculação de animais com amostras do fígado de animais suspeitos. Por se tratar de enfermidade transmitida verticalmente, tanto pelas células germinais quanto pela placenta, a derivação cesariana deve partir de progenitoras livres da infecção.

Depois da obtenção de colônias livres do agente, barreiras sanitárias eficientes previnem a entrada do vírus.

A forma latente da doença interfere em trabalhos experimentais com outros vírus neurotrópicos. O LCMV é um contaminante comum de diferentes tipos celulares, desde células tumorais, células de mamíferos, estoques de vírus e de protozoários. Interfere positivamente na indução de tumores por vírus e na ativação precoce de células *natural killers*. Além disso, deprime a imunidade humoral e celular e retarda as reações de rejeição de transplantes.

VÍRUS DA DESIDROGENASE LÁCTICA

O vírus da desidrogenase láctica é de grande significado na pesquisa, envolvendo tumores transplantáveis, oncologia viral e imunologia. Além disso, diminui a concentração plasmática de desidrogenase láctica. É específico de camundongos; tem tropismo por macrófagos.

É classificado como um togavírus, geralmente transmitido experimentalmente por uma variedade de vias. Sua eliminação por meio da urina, das fezes e da saliva diminui drasticamente logo após a infecção, que determina uma viremia persistente. A via transplacentária é possível se a mãe for infectada durante a gestação. A infecção determina uma viremia persistente. A doença é assintomática. A suspeita da presença do vírus é baseada em alterações dos resultados da pesquisa. Na necropsia, o animal apresenta esplenomegalia e linfadenomegalia. Microscopicamente, há hiperplasia da polpa branca e vermelha no baço e hiperplasia medular nos linfonodos.

O diagnóstico é confirmado com a inoculação de material suspeito em diversas diluições em camundongos e, após quatro dias, a desidrogenase láctica plasmática é dosada. A concentração normal da enzima é de até 500 unidades por ml de plasma.

A derivação cesariana de fêmeas isentas de infecção ou infectadas cronicamente elimina o vírus das colônias, desde de que estas sejam mantidas sob barreiras sanitárias. A passagem de inóculo em outros roedores não susceptíveis elimina o vírus.

HAEMOBARTONELLA MURIS E *EPERYTHROZOON COCCOIDES*

São parasitas sangüíneos com maior significado em trabalhos experimentais envolvendo passagem de material de rato para rato (*H. muris*) e de camundongo para camundongo (*E. coccoides*). Os agentes são classificados como riquetsias, obrigatoriamente intracelulares, que parasitam hemácias. São transmitidos por um piolho, *Polyplax spinulosa*, ou pela inoculação de materiais biológicos.

A infecção se mantém assintomática por toda a vida do animal, a menos que seja ativada por uma imunossupressão natural ou experimental. Os sintomas incluem anemia, dispnéia, perda de peso e hemoglobinúria. Nas infecções naturais, não há lesões visíveis, e a parasitemia não é detectada em esfregaços sangüíneos. Na doença ativa, são observadas a anemia, esplenomegalia, hemoglobinúria e parasitemia. Esses parasitas reduzem a vida média das hemácias, atrapalham o curso experimental da malária, aumentam a atividade fagocitária e a rejeição de transplantes.

O diagnóstico consiste em ativar a infecção através de esplenectomia e diagnóstico da infecção em cada indivíduo. Os mais velhos são mais susceptíveis a desenvolver a doença severa. O controle da infecção é baseado na prevenção do vetor, na derivação cesariana e na manutenção de barreiras sanitárias.

VÍRUS DA LEUCEMIA MURINA

O grande grupo de vírus geneticamente relacionados, conhecidos como vírus da leucemia murina, compreendem viroses endógenas encontradas em todas as células hospedeiras do camundongo. Causam neoplasias hematopoiéticas sob condições apropriadas e são muito utilizados como modelo experimental para estudos de biologia molecular, virologia, genética, patologia e quimioterapia experimental de leucemias. São classificados como oncovírus tipo C da família Retroviridae; têm como hospedeiros naturais o camundongo selvagem e de laboratório. Ocorre transmissão vertical através dos gametas e horizontal através da saliva, da urina, das fezes, do leite ou da placenta.

Existem duas fases distintas no ciclo vital do vírus. Em uma delas, o genoma viral (DNA), ou provírus, que está integrado ao genoma da célula hospedeira, é replicado e transmitido às células filhas. Na segunda fase, o RNA complementar do vírus é sintetizado e armazenado em partículas virais que infectarão novas

células hospedeiras. Na célula hospedeira, o vírus usa a transcriptase reversa e transcreve o RNA viral em DNA para que seja integrado ao genoma da célula.

Mesmo os animais *germfree* contêm provírus integrados ao seu genoma. A infecção horizontal é pouco significativa. Resta apenas o controle de animais inoculados com altas doses do vírus, que devem ser isolados do grupo controle não-infectado.

A malignidade das infecções naturais decorrentes do vírus da leucemia murina é rara. As leucemias se apresentam predominantemente na forma de linfomas.

O diagnóstico é baseado nas lesões histopatológicas encontradas nas neoplasias hematopoiéticas. O isolamento e a identificação requerem técnicas especializadas de oncologia.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Apenas dois agentes são considerados patógenos primários do sistema nervoso central. O vírus da encefalomielite de Theiler raramente causa doença clínica em camundongos. *Encephalitozoon cuniculi*, um patógeno comum de coelhos, tem sido descrito no camundongo, no rato e no *hamster*, mas não foi observada doença clínica nessas espécies. Ambos os agentes têm sido encontrados como contaminantes de cultura de roedores.

VÍRUS DA ENCEFALOMIELITE DE THEILER

Este enterovírus causa, no camundongo e no rato de laboratório, uma doença semelhante à encefalomielite infantil humana.

O agente está presente em baixas concentrações em animais infectados, geralmente com quadro clínico inaparente. O vírus é encontrado no conteúdo e na mucosa intestinal e linfonodos mesentéricos. A infecção ocorre entre a 3ª e a 6ª semana de idade e a transmissão se dá por via oral-fecal. Quando ocorre viremia, o vírus se propaga do intestino para a medula espinhal, determinando um quadro clínico caracterizado por paralisia flácida de um ou ambos os membros posteriores. A lesão típica da doença é a poliomielite não supurativa com necrose e neuronofagia.

O diagnóstico é sorológico, sendo mais definitivo a partir do isolamento do vírus, presente na medula espinhal e no cérebro de animais doentes, em células BHK-21. Também é possível o isolamento a partir do conteúdo intestinal em animais assintomáticos.

O controle é alcançado com a obtenção de animais livres da infecção, mantidos sob barreiras e monitorados sorologicamente.

ENCEPHALITOOZON CUNICULI

Trata-se de um protozoário intracelular obrigatório, importante em estudos envolvendo passagem de material biológico de camundongo para camundongo. Tem como hospedeiros o coelho, o camundongo, o rato, o *hamster*, o cão, primatas não-humanos e outros mamíferos, sendo o coelho considerado a principal fonte de infecção.

O parasita é eliminado na urina e a infecção ocorre por via oral (transmissão horizontal). No coelho, ocorre também a transmissão vertical. Essas infecções são geralmente inaparentes e a lesão clássica é uma meningoencefalite granulomatosa multifocal, com o centro necrótico ocupado pelo parasita, que também pode estar presente no epitélio tubular renal.

O diagnóstico é sorológico e suficiente para selecionar animais livres da infecção e para controlar a doença em camundongos e ratos.

SISTEMA GENITURINÁRIO

Apenas três agentes causam infecções primárias no trato geniturinário de camundongos e ratos:

- *Leptospira interrogans ballum*, que causa infecção renal em camundongo;
- *Mycoplasma muris*, que já foi isolado do trato genital de ratas;
- *Mycoplasma pulmonis*, que é capaz de causar infecção genital severa (assim como a respiratória) em ratos Lewis, caracterizada por piometra, salpingite e periooforite.

LEPTOSPIRA INTERROGANS BALLUM

Este agente tem pouco significado como causador de infecções naturais, tendo baixa prevalência nas colônias atuais de camundongos. Vários casos clínicos de leptospirose já foram relatados em pessoas que trabalham com esses animais.

A transmissão do agente depende da contaminação e sobrevivência no meio ambiente. Os roedores silvestres, de modo geral, são considerados hospedeiros naturais do agente, sendo o camundongo o mais importante. O rato selvagem é o reservatório primário da *Leptospira interrogans icterohemorrhagiae*. Os *hamsters* podem ser inadvertidamente infectados quando inoculados com material biológico de camundongos inaparentemente infectados e, a partir daí, costumam desenvolver a doença num curso fatal de 4 a 6 dias.

A infecção apresenta duas fases: uma septicêmica e uma leptospirúrica; a eliminação pela urina ocorre na segunda fase. No camundongo, a doença é subclínica. Não há lesões aparentes e o agente pode ser revelado em cortes histológicos do tecido renal durante a fase leptospirúrica.

A sorologia é o meio de diagnóstico de eleição. A derivação cesariana e a manutenção de barreiras sanitárias eficientes favorecem o controle da doença.

BIBLIOGRAFIA

- HOOSIER, G. L. & MCPHERSON, C. W. *Laboratory Hamsters*. Academic Press: London, 1987.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL. *Infectious Diseases of Mice and Rats*. National Academy Press: Washington, D.C., 1991.
- CANADIAN COUNCIL ON ANIMAL CARE (CCAC). *Guide to Use and Care of Experimental Animals*. Canadian Council on Animal Care: Ottawa, 1984.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD (OPS). *Temas Seleccionados sobre Medicina de Animales de Laboratorio: el raton*. Rio de Janeiro: CPFA/OPS/OMS, 1976. (Serie de Monografias Cientificas y Tecnicas)