

Intoxicação por azul de metileno (cloreto de metiltionínio) em gato*

Samay Zillmann Rocha Costa¹, Gabriela de Carvalho Cid², Mariana Sequeira D'Avila³, Ticiane Nascimento França⁴, Bartolomeu Benedito Neves dos Santos⁵, Vivian de Assunção Nogueira⁶, André Marandola dos Santos⁷ e Tiago da Cunha Peixoto⁸

ABSTRACT. Costa S.Z.R., Cid G.C., D'Avila M.S., França T.N., Santos B.B.N., Nogueira V.A., Santos A.M. & Peixoto T.C. [**Poisoning by methylene blue (methylthioninium chloride) in cat.**] Intoxicação por azul de metileno (cloreto de metiltionínio) em gato. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.2):143-146, 2016. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970, Brasil. E-mail: vivianmedvet@yahoo.com.br

It's reported a case of poisoning by methylene blue (methylthioniniumchloride) in cat that was sent to the Pathological Anatomy Sector of UFRRJ in October 2011, with history of urinary tract infection. By means of necropsy, mucous, subcutaneous tissue, medullary region of the kidney, serous bladder and adjacent tissues to the bladder with clear bluish tint, disclosure of hepatic lobular pattern, additionally bladder mucosa bluish and urine with sediments, blackened and foul odor were observed. Histopathological analysis showed micro and macrovesicular vacuolation of hepatocytes, overall in centrilobular region, which could extend to midzonal lobule region; some cells were lysed. There was, additionally, individual necrosis of rare hepatocytes and biliary retention, increase of the filtrate in tubules and glomeruli, with dilation of Bowman's capsule, vacuolized tubular epithelium and thickening of the glomerular basement membrane. There was coagulation necrosis in some tubules of the medullar area and small quantity of yellow-brown pigment in the cytoplasm of the tubular epithelium. The diagnosis of poisoning by methylene blue (methylthioninium chloride) was established based on the animal's history and the clinical and pathological findings.

KEY WORDS. Toxicosis, feline, methylene blue.

* Recebido em 23 de setembro de 2016.

Aceito para publicação em 25 de outubro de 2016.

¹ Médica-veterinária, Dsc. Pós-Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: samayzillmann@gmail.com - bolsista FAPERJ.

² Médica-veterinária. Msc. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: gabrieladecarvalhocid@gmail.com - bolsista CAPES.

³ Médica-veterinária, Msc. Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: mariana_davila@hotmail.com - bolsista CAPES.

⁴ Médica-veterinária, Dsc. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: ticianafra@terra.com.br

⁵ Médico-veterinário. Residente, Anatomia Patológica, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: bartolomeu.neves@gmail.com

⁶ Médica-veterinária, Dsc. Departamento de Epidemiologia e Saúde Pública, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. *Autora para correspondência, E-mail: vivianmedvet@yahoo.com.br

⁷ Médico-veterinário. Msc. Doutorando, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, UFRRJ, Campus de Seropédica, Rodovia BR 465 Km 7, Seropédica, RJ 23851-970. E-mail: andremarandola@yahoo.com.br - bolsista CAPES.

⁸ Médico-veterinário, Dsc. Departamento de Patologia e Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Avenida Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170110. E-mail: tiagopeixoto@yahoo.com.br

RESUMO. Relata-se um caso de intoxicação por azul de metileno (cloreto de metiltionínio) em um felino doméstico (*Felis catus*) encaminhado para o Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro em outubro de 2011 com histórico de infecção urinária. À necropsia, observaram-se mucosas, tecido subcutâneo, região medular do rim, serosa e mucosa da bexiga, além de tecidos adjacentes com nítida tonalidade azulada, notou-se ainda evidência do padrão lobular hepático, urina enegrecida com sedimentos e odor fétido. O exame histopatológico exibiu, vacuolização micro e macrovesicular de hepatócitos, sobretudo da região centro-lobular que, por vezes, estendia-se até a região intermediária do lóbulo; algumas células encontravam-se lisadas. Havia adicionalmente necrose individual de raros hepatócitos e retenção biliar, aumento de filtrado nos túbulos e glomérulos, com dilatação da cápsula de Bowman, epitélio tubular vacuolizado (mais que o normal para a espécie) e espessamento da membrana basal glomerular nos rins, além de necrose de coagulação em alguns túbulos da região medular e pequena quantidade de pigmento amarelo-amarronzado no citoplasma do epitélio tubular. O diagnóstico de intoxicação por azul de metileno (cloreto de metiltionínio) foi estabelecido com base no histórico do animal e nos achados clínico-patológicos.

PALAVRAS-CHAVE. Toxicose, felino, azul de metileno.

INTRODUÇÃO

O azul de metileno é um corante tiazínico, utilizado em clínica como anti-séptico cutâneo e urinário, antídoto de nitratos e cloratos, antineoplásico e no tratamento da metahemoglobinemia (Viana 2007). O uso de antissépticos das vias urinárias que contém azul de metileno é indicado para algumas espécies, e em humanos para tratamento de infecções do trato urinário inferior (Nelson & Couto 2013). Há poucas complicações reportadas, porém a substância pode ser tóxica para neonatos e causar hiperbilirrubinemia, anemia hemolítica, hemoglobinúria e insuficiência renal aguda (Albert, Lessin & Gilchrist 2003). Em gatos, o uso de medicamentos que contenham essa substância é contraindicado, uma vez que pode causar depressão, dispnéia, urina e fezes de coloração azulada, além de mucosas pálidas ou ictéricas. A anemia é observada dentro de dois a quinze dias depois da terapia com o azul de metileno na dose 16,2 mg/gato/dia. Tais efeitos adversos são semelhantes aos reportados ao uso de fenazopiridina nessa espécie (Souza 2003).

O azul de metileno também pode ser utilizado para fins diagnósticos, como para identificação de glândulas supranumerárias ou alteradas em pacientes com hiperparatireoidismo (Derom et al. 1993), porém apesar de ser uma técnica útil, há relato de toxicidade em cão após a infusão intravenosa; o animal veio a óbito por insuficiência renal aguda secundária à nefrose hemoglobinúrica (Osuna et al. 1990).

A patogenia está relacionada com a oxidação irreversível da hemoglobina por essa substância e provoca formação de corpúsculo de Heinz e hemólise intravascular (Souza 2003). Quando o azul de metileno penetra no eritrócito, é rapidamente convertido em leucometileno e este reduz a metemoglobina à hemoglobina e produz peróxido de hidrogênio, que é removido pela glutatona redutase e pela via da hexose monofosfato. Quando estes mecanismos são sobrecarregados, danos oxidativos à hemoglobina ocorrem, resultando na hemólise (Albert, Lessin & Gilchrist 2003). O azul de metileno é uma substância oxidante e o leucometileno atua como anti-oxidante (Harvey & Keitt 1983), desta forma o acúmulo desta substância leva a danos oxidativos. A deficiência na enzima glicose-6-fosfato desidrogenase também pode levar ao acúmulo desse corante, já que esta é importante nesse ciclo, pois fornece NADPH, co-fator essencial para enzima que converte azul de metileno em leucometileno (Albert, Lessin & Gilchrist 2003).

O objetivo deste trabalho é relatar e descrever os achados anatomopatológicos de um caso de intoxicação por azul de metileno em gato.

HISTÓRICO

Em outubro de 2011, um felino doméstico (*Felis catus*), macho, com dois anos e meio de idade, mestiço da raça Angorá com histórico de infecção urinária, foi tratado em uma clínica particular com antisséptico de vias urinárias inferiores que continha cloreto de metiltionínio. Após a morte, o animal foi encaminhado ao Setor de Anatomia Patológica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) para ser necropsiado. Fragmentos de diversos órgãos foram colhidos, fixados em formalina tamponada a 10%, processados rotineiramente, incluídos em parafina, cortados a 5µ e corados pela hematoxilina-eosina.

À necropsia observaram-se mucosas visíveis (ocular, oral e prepucial), esclera, tecido subcutâneo, região medular do rim, mucosa e serosa da bexiga e tecidos adjacentes com tonalidade azulada (Figura 1). O fígado apresentava-se amarelado, com áreas de coloração verde-azulada e evidência do padrão lobular (Figura 2 e 3) e bile verde-clara. A urina estava enegrecida, fétida e com sedimentos. Havia ainda marcado edema pulmonar.

O exame microscópico revelou vacuolização micro e macrovesicular de hepatócitos (Figura 4), sobretudo da região centro-lobular que, por vezes, estendia-se

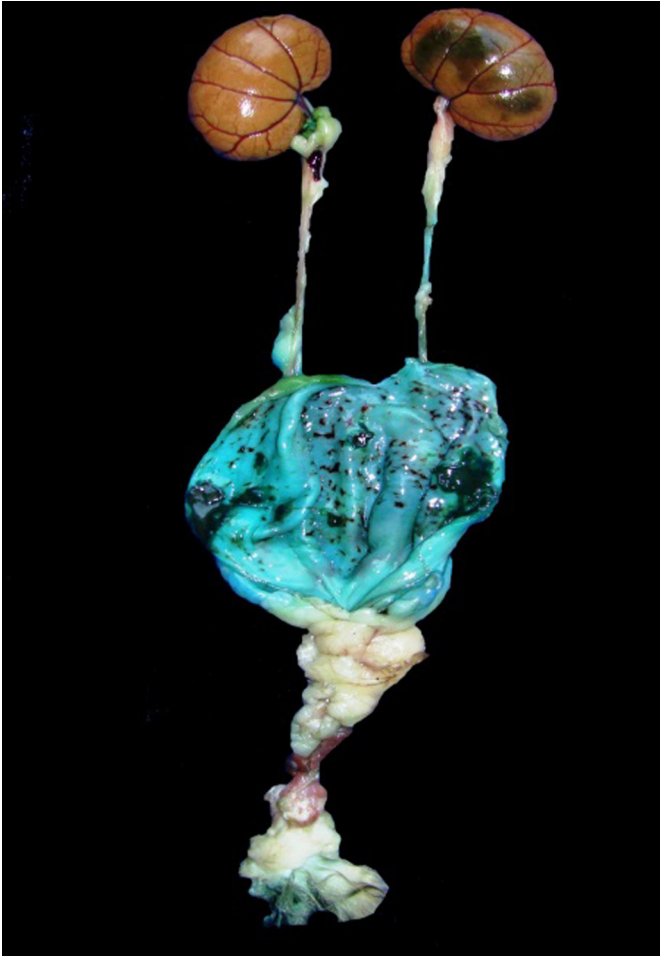


Figura 1. Mucosa, serosa, tecidos adjacentes da bexiga e superfície de um dos rins com tonalidade azulada.



Figura 2. Fígado de coloração amarelada, com áreas de coloração verde-azulada e evidência do padrão lobular.



Figura 3. Superfície de corte do fígado com evidência do padrão lobular.

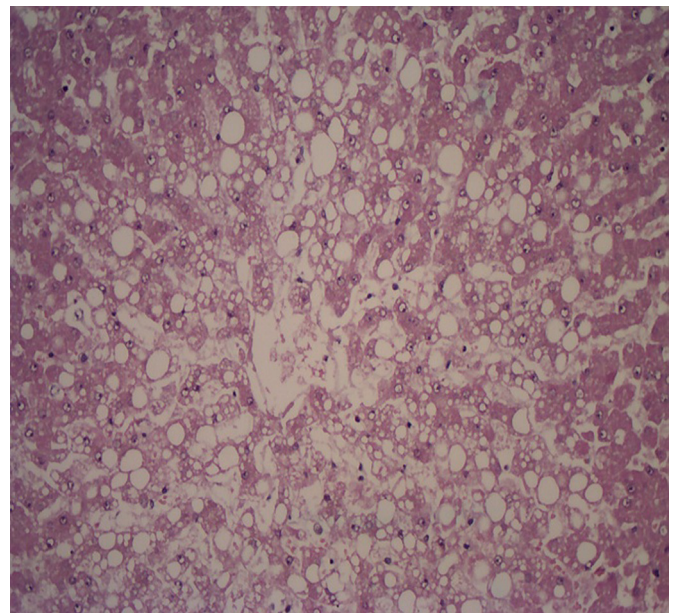


Figura 4. Hepatócitos com marcada vacuolização intracitoplasmática da região central. Obj. 10X, H.E.

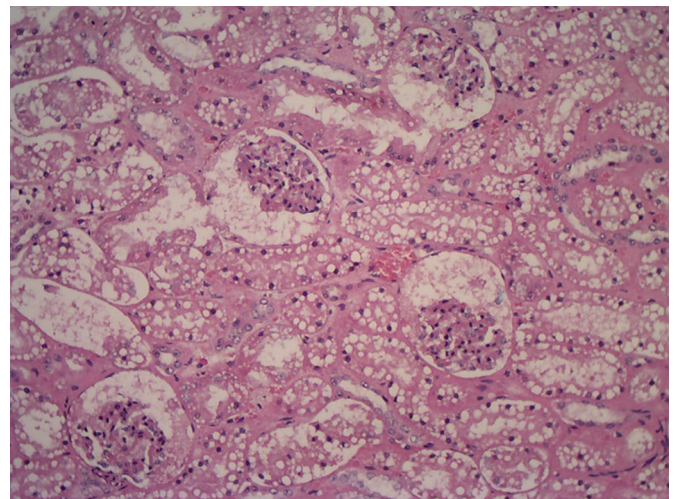


Figura 5. Rim com dilatação da cápsula de Bowman e células epiteliais dos túbulos renais com vacúolos intracitoplasmáticos de variados tamanhos. Obj. 10X, H.E.

até a região intermediária do lóbulo; algumas células encontravam-se lisadas. Havia adicionalmente necrose individual de raros hepatócitos e retenção biliar. Observaram-se aumento do filtrado glomerular e tubular, com dilatação da cápsula de Bowman (Figura 5), formação de cilindros hialinos tubulares e presença de pigmento amarelo-amarronzado no citoplasma do epitélio tubular. Notaram-se ainda leve hemossiderose e rarefação de centros foliculares no baço, além de marcado edema pulmonar.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A intoxicação por drogas ocorre com bastante frequência em gatos que são medicados por seus proprietários, sobretudo quando são administrados medicamentos que tem como princípio ácido acetilsalicílico, paracetamol/acetaminofen, benzoato de benzila, enema de fosfato de sódio, cloridrato de fenozopiridina e cloreto de metiltionínio (Souza 2003). Um dos grandes problemas atuais na terapêutica felina é o erro na dosagem, além das indicações dos fármacos de outras espécies para o felino, em especial medicamentos específicos para a espécie canina. Na literatura são escassos os casos de toxicose por azul de metileno em gatos e não há consenso entre os autores sobre a utilização desse fármaco nessa espécie. O efeito dessa droga em felinos é bem conhecido e pode causar anemia com formação de corpúsculos de Heinz e hemólise intravascular (Souza 2003). Atualmente, sabe-se que outros fármacos, tais como, paracetamol, benzocaina e fenazopiridina, também levam a intoxicação nessa espécie pela formação corpúsculos de Heinz e hemólise intravascular devido à suscetibilidade do eritrócito felino em oxidar, e formar a metemoglobina, que não é capaz de realizar a função de transporte de oxigênio. Uma das hipóteses para suscetibilidade da hemoglobina felina está relacionada ao fato dela possuir mais grupos sulfidríla em estado reduzido. No exame histopatológico, o felino apresentou marcada vacuolização de hepatócitos, predominantemente na região centro-lobular, que pode ocorrer em casos de anemia (Cullen 2009). Uma vez que o animal foi tratado com medicamento que apresenta a substância cloreto de metiltionínio, a lesão encontrada foi atribuída a seu efeito tóxico nessa espécie. Em cães essa intoxicação pode levar à insuficiência renal aguda secundária

à nefrose hemoglobinúrica (Osuna et al. 1990). Na espécie humana, neonatos intoxicados por azul de metileno apresentam urina verde azulada, bem como uma tonalidade azulada no nariz e posteriormente hiperbilirrubinemia, anemia hemolítica, hemoglobinúria e insuficiência renal aguda (Albert, Lessin & Gilchrist 2003), sinais que também ocorreram no presente caso. Em ruminantes intoxicados por *Indigofera suffruticosa*, planta que causa anemia hemolítica e tem como princípio tóxico uma anilina, há queda acentuada no hematócrito (queda de até 8%), hemoglobina em torno de 2g/dl e o número de hemácias encontra-se abaixo de $2,0 \times 10^6 / \text{mm}^3$. O exame microscópico revela vacuolização de hepatócitos, retenção biliar, aumento do filtrado glomerular e cilindros hialinos tubulares (Barbosa et al. 2001), lesões similares às observadas neste estudo. Devemos atentar ainda ao fato de que, estes achados também possam ser observados em animais que passam por períodos de restrição alimentar, uma vez que o felino apresentava sobrepeso e segundo o histórico não se alimentava normalmente por duas semanas. O diagnóstico de intoxicação por azul de metileno (cloreto de metiltionínio) foi estabelecido devido à presença de alterações concomitantes, com base no histórico, nos achados clínicos e anatomopatológicos.

REFERÊNCIAS

- Albert M., Lessin M.S. & Gilchrist B.F. Methylene Blue: Dangerous Dye for Neonates. *Journal of Pediatric Surgery*, 38:1244-1245, 2003.
- Barbosa Neto J.D., Oliveira C.M.C., Peixoto P.V., Barbosa I.B.P., Ávila S.C. & Tokarnia C.H. Hemolytic anemia caused by *Indigofera suffruticosa* (Leg. Papilionoideae) in cattle. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 21:18-22, 2001.
- Cullen J.M. Fígado, Sistema Biliar e Pâncreas Exócrino, p.393-461. In: McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds), *Bases da Patologia em Veterinária*. Tradução da 4ª ed. Mosby Elsevier, Rio de Janeiro, 2009.
- Derom A.F., Wallaert P.C., Janzing H.M. & Derom F.E. Intraoperative Identification of Parathyroid Glands with Methylene Blue Infusion. *The American Journal of Surgery*, 165:380-382, 1993.
- Harvey J.W. & Keitt A.S. Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinemia. *British Journal of Haematology*, 54:29-41, 1983.
- Souza H.J.M. *Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina*. L.F. Livros, Rio de Janeiro, 2003. 475p.
- Nelson R.W. & Couto C.G. *Small Animal Internal Medicine*. 5th ed. Elsevier, St Louis, 2013. 1504p.
- Osuna D.J., Armstrong P.J., Duncan D.E. & Breitschwerdt E.B. Acute renal failure after methylene blue infusion in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 26:410-412, 1990.
- Viana F.A.B. *Guia Terapêutico Veterinário*. 2ª ed. Cem, Lagoa Santa, 2007. 463 p.