

## ESTUDO ANÁTOMO E HISTOPATOLÓGICO DA INTOXICAÇÃO EXPERIMENTAL DE CÃES PELO ALPHA NAPHTHYL THIOUREA (ANTU)<sup>1</sup>

ANTONIO CARNEIRO LOPES<sup>2</sup>

### Sumário

Foi provocada a intoxicação experimental de cães pelo *alpha* naphthyl thiourea (ANTU), empregando-se neste estudo 12 animais. O tóxico foi administrado nos alimentos. Desses animais 9 morreram pela ação do tóxico e 3 outros foram sacrificados após terem demonstrado tolerância ao veneno. O edema pulmonar, característico desta intoxicação, foi observado 10 vezes, sendo que em 9 este edema se acompanhava do hidrotórax, igualmente sugestivo desta intoxicação.

### INTRODUÇÃO

Trata-se o *alpha* naphthyl thiourea (ANTU) de rodenticida anunciado por Richter (1945). Este autor mostrou em seu trabalho inicial que o tóxico não só era aceito voluntariamente pelos ratos como também tinha uma verdadeira especificidade para o rato norueguês. As intoxicações de seres humanos não tinham sido registradas durante um período de três anos em que o veneno fôra extensivo e preliminarmente usado em uma cidade. Neste trabalho, mostrou ainda aquele pesquisador, que o cão estava até certo ponto protegido da ação do rodenticida pelas propriedades eméticas que o mesmo exercia sobre a espécie. Afirmava ainda o autor, que o ANTU determinava a morte dos cães por uma ação sobre os capilares pulmonares a qual culminava com o aparecimento de edema no órgão.

A maior susceptibilidade dos ratos noruegueses à intoxicação aguda pelo ANTU foi posta em evidência por Duke e Richter (1946), que demonstraram também, serem os ratos lactentes sete vezes mais resistentes que os adultos a este veneno. De outro lado, Jones *et al.* (1949) conseguiram obter os mesmos resultados na espécie canina. Em tal trabalho estes autores mostraram que se desenvolvia nos cães jovens, após administração oral do tóxico, quando as doses dadas eram subletais uma tolerância ao mesmo. Evidenciaram ainda, que os cães que se tornavam tolerantes a ingestão oral de ANTU, eram sensíveis ao rodenticida, quando injetado na veia ou no peritônio.

Como as investigações demonstrassem que a thiourea e seus derivados deprimiam a atividade fucional da tireóide, interferindo com a síntese da tiroxina e diiodotiroxina, redundando em hipotireoidismo e hipercolesterolemia, e de outro lado, como Moore *et al.* (1945) tivessem demonstrado que a alfa globulina aumentava no soro após a administração de thiouracil nos alimentos, tais achados levaram Chamutin *et al.* (1947) a pesquisar alterações bioquímicas em cães recebendo doses progressivas de ANTU. Estes autores puderam então observar um aumento moderado de alfa globulina que poderia estar relacionado com a tolerância ao ANTU. As determinações eletroforéticas mostravam ainda acentuada diminuição nas concentrações de albuminas séricas, algumas horas antes da morte. A relação albumina-globulina era mais alta na efusão pleural que no soro. O aumento da globulina sérica pareceu constituir um achado característico da tolerância. A concentração de colesterol plasmático aumentava durante a administração de ANTU e diminuía quando ela era interrompida.

Sobre as alterações tireóideas produzidas por este rodenticida ocupou-se particularmente Jones (1946). Este investigador verificou que repetidas doses de thiourea, produziam em animais congestão, depleção da substância colóide e hipertrofia da glândula tireóide. Neste trabalho, este autor comprovou, que ratos recebendo doses repetidas de ANTU por longos períodos, os tipos A, B, C do aparelho de Golgi da tireóide são evidenciados.

A susceptibilidade do pulmão edemaciado pelo ANTU às bactérias foi muito bem posta em evidência através brilhantes pesquisas de Harford e Hara (1950). Estes autores, provocando edema pulmonar em camundongo por administração de doses letais de ANTU e logo após, fazendo com que estes animais

<sup>1</sup> Recebido para publicação em 22 de outubro de 1966.

<sup>2</sup> Veterinário, Patologista da Divisão de Zoonoses e Inspeção Veterinária do Estado da Guanabara, Av. Bartolomeu de Gusmão 1120, Rio de Janeiro, GB.

inalassem partículas contendo pneumococo, verificaram que quando os animais eram sacrificados, aqueles pulmões com edema tinham maior grau de infecção que os dos animais testemunhas.

As lesões produzidas pelo ANTU na espécie equina foram descritas por Frick e Fortenberry (1948) que intoxicaram dois cavalos. Verificaram em um animal congestão e edema pulmonar, hidrotórax com aproximadamente dois litros de líquido claro, bem como hemorragia na porção fúndica do estômago e no endocárdio do ventrículo esquerdo. No outro animal, as mesmas lesões foram observadas, inclusive hidrotórax. Cães e gatos, alimentados com músculos e fígado do primeiro animal, nada apresentaram de anormal, o que indica a não persistência do tóxico no músculo e fígado dos animais intoxicados.

Em virtude da controvérsia existente sobre a ação tóxica deste rodenticida sobre a espécie canina e em vista da exigüidade de trabalhos acerca das lesões determinadas pelo mesmo na espécie em causa, resolvemos levar a termo esta investigação.

## MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho foram empregados 12 cães de porte médio, procedentes do Serviço de Apreensão do Estado da Guanabara, os quais se mostravam clinicamente sadios. O veneno era incorporado aos alimentos, por pulverização sobre as superfícies dos mesmos, constituído por vísceras e carne. Os alimentos com os tóxicos eram dados *ad libitum* aos animais, após o que, estes eram observados clinicamente. Os animais mortos eram necropsiados, sendo recolhidos fragmentos de diferentes órgãos, fixados em formol a 10%, incluídos em parafina, corados pela hematoxilina-eosina e pelo sudan III, para revelação de gorduras.

## RESULTADOS

Em seguida descreveremos, em síntese, os achados anátomo e histopatológicos dos diferentes casos estudados.

**Caso n.º 1.** Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado a vísceras de bovino, às 16 horas, e foi encontrado morto no dia imediato, pela manhã. A necrópsia foram observadas presença líquido escumoso, fluido pelas fossas nasais, hidrotórax acentuado e presença de líquido escumoso na luz da traquéia. O pulmão mostrava edema e seu parênquima estava semeado de pontos hemorrágicos. Ao exame histopatológico encontravam-se lesões de edema pulmonar, comprometendo numerosos alvéolos, estando o material do edema infiltrado por polinucleares e

hemácias. Nos rins percebe-se ao nível das porções proximais e distais dos túbulos contornados, imagens negativas em forma de gotículas, que se situam no citoplasma das células destas porções do parênquima renal as preparações coradas pelo sudan III, tais gotículas dão reações positivas de gorduras.

**Caso n.º 2.** Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado a restos de alimentos. Foi encontrado morto no dia imediato. A necrópsia foi observada presença de líquido claro e escumoso nas narinas, igual material foi encontrado na traquéia, pulmão fortemente edemaciado, apresentando pontos hemorrágicos em seu parênquima, hidrotórax com líquido límpido, congestão renal. O exame histopatológico, revelou pulmão com sinais de edema, enfisema vicário, comprometendo cavidades alveolares vizinhas. Rins com acentuada congestão, bem como hemorragias, comprometendo a cortical e medular, principalmente os glomérulos na cortical.

**Caso n.º 3.** Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado a vísceras de bovino, às 9 horas da manhã, sendo encontrado morto no mesmo dia, às 17 horas. A necrópsia foram observados traquéia e brônquios cheios de líquido escumoso. O pulmão mostrou edema, ao lado de petéquias e sufusões subpleurais, presença de hidrotórax, congestão renal. Ao exame histopatológico os pulmões apresentaram focos limitados de edema, predominando contudo as lesões hemorrágicas e infiltração leucocitária em tais áreas. Rins com cortical e medular congestas e hemorrágicas, principalmente seus glomérulos. No material corado com hematoxilina-eosina não se perceberam lesões dos elementos tubulares; todavia, as preparações tratadas com sudan III, revelaram a presença de grandes massas de gorduras que ocupavam integralmente certas porções proximais e distais dos túbulos contornados.

**Caso n.º 4.** Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua, sendo encontrado morto no dia seguinte. A necrópsia foram observadas as seguintes alterações: hidrotórax, estando o líquido com aspecto sanguinolento; traquéia repleta de líquido escumoso de cor rósea; pulmões edematosos e seu parênquima salpicado de pontos hemorrágicos; hemorragias nos gânglios linfáticos axilares, preescapulares e sublinguais, bem como no timo; áreas hemorrágicas também nos intestinos, fígado com aspecto de cozido. Ao exame histopatológico os pulmões demonstraram acentuada infiltração leucocitária em suas cavidades alveolares, bem como pequenas hemorragias. Edema das vias aéreas e das cavidades alveolares circunvizinhas às áreas anteriormente descritas. Percebia-se ainda, enfisema vicário entre grupos de alvéolos com os infiltrados leucocitários. Nos rins, acentuada congestão glomerular. As preparações de tecido renal, tratadas pelo sudan III, mostraram quantidades apreciáveis de gordura nas porções proximais e distais dos túbulos contornados.

**Caso n.º 5.** Animal do sexo feminino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua, nada apresentando no dia imediato, quando recebeu nova dose. Foi encontrado morto no dia seguinte. Verificou-se a traquéia repleta de líquido claro e escumoso e pulmões com edema, pontos hemorrágicos e áreas de enfisema. Presença de hidrotórax, sendo o líquido de aspecto lim-

vido. O exame histopatológico revelou infiltração leucocitária das cavidades alveolares, muitas das quais apresentavam também sinais de edema e hemorragias. Os rins demonstraram hemorragias da medular, em forma de estrias entre os túbulos retos. As preparações tratadas pelo sudan III revelaram presença de gordura em numerosos túbulos. Tal como nos casos anteriores, esta deposição deu-se na altura das porções proximais e distais dos túbulos contornados.

*Caso n.º 6.* Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua, morrendo no dia imediato. À necropsia encontravam-se as fossas nasais e traquéia cheias de líquido escumoso, pulmões edematosos e hidrotórax, sendo o líquido de aspecto límpido; forte congestão renal. Ao exame histopatológico as lesões pulmonares eram praticamente inexistentes, tendo apresentado contudo um ou outro alvéolo pulmonar, com sinais de edema. Rins com hemorragias da medular. Os cortes de rim tratados pelo sudan III revelaram presença de gordura, com a mesma localização daquelas descritas nos casos anteriores.

*Caso n.º 7.* Animal do sexo feminino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua e foi encontrado morto no dia imediato. As alterações observadas à necropsia foram: presença de líquido de edema nas fossas nasais, mucosas palpebrais, bem como escleróticas ligeiramente amareladas, presença de líquido escumoso na boca, faringe, laringe e traquéia, pulmões embebidos em líquido de edema e com áreas hemorrágicas; hidrotórax contendo cerca de 50 ml de líquido. Ao exame histopatológico revelaram-se pulmões com edema, hemorragias e discreta infiltração leucocitária intra-alveolar, hemorragias esplênicas subcapsulares, tireóide com focos de hiperplasia, traduzidos pela ocorrência de massas de células acinosas sem que se percebessem presença de luz, rins com forte congestão medular. Fragmentos de rim corados pelo sudan III demonstraram a presença de gordura em capilares dos glomérulos, em túbulos contornados proximais e principalmente nos túbulos retos.

*Caso n.º 8.* Animal do sexo feminino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua e no dia imediato foi encontrado morto. À necropsia verificaram-se narinas, traquéia e brônquios com presença de líquido de cor clara e escumoso, pulmões fortemente edematosos e hidrotórax. Ao exame histopatológico verificaram-se extensas áreas de edema pulmonar e percebiam-se no transudato alguns leucócitos. Focos de enfisema vicário foram comuns em tórno das áreas edemaciadas. Rins corados pela hematoxilina-eosina mostraram nas porções proximais e distais dos túbulos uriníferos, núcleos picnóticos e vacuolização do citoplasma destas células. As preparações coradas pelo sudan III revelaram presença de gorduras nas porções proximais.

*Caso n.º 9.* Animal do sexo feminino. O animal recebeu o tóxico incorporado à carne crua durante seis dias consecutivos, tendo sido sacrificado no sétimo dia. Durante o período em que o animal recebeu a substância, demonstrou vômitos e anorexia. À necropsia não foi observado edema pulmonar, notando-se apenas certo grau de hipertrofia tireoideana. Ao exame histopatológico revelaram-se: pulmão com ausência de edema e tireóide com acentuada celularidade.

*Caso n.º 10.* Animal do sexo feminino. Recebeu o tóxico incorporado ao alimento durante cinco dias consecutivos, tendo sido sacrificado no sexto. Ao exame histopatológico verificaram-se ausência de lesões pulmonares e da tireóide. As lesões renais foram comparáveis aos outros casos estudados.

*Caso n.º 11.* Animal do sexo masculino. Recebeu o tóxico incorporado à carne crua, no dia imediato nada apresentava de anormal. Foi encontrado morto 48 horas após a ingestão do rodenticida. A necropsia foram observadas as seguintes alterações: presença de líquido escumoso sanguinolento nos orifícios nasais e traquéia; pulmão edematoso, hidrotórax com líquido de aspecto sanguinolento. Exames histopatológicos mostraram pulmão com seu aspecto alveolar totalmente mascarado pela ocorrência de grandes áreas de edema, ao redor das quais se percebeu congestão, bem como hemorragias, também alvéolos enfisematosos. Timo congesto e com focos hemorrágicos, que se distribuíram pela medular e cortical do órgão. Alguns fragmentos de tireóide mostravam em seus interstícios ilhotas de elementos celulares comparáveis às de ácino tireoideano, sem que se percebessem luz acinar. A luz de alguns ácinos tireoideano, apresentavam massas basófilas e densas, comparáveis ao aspecto de symplexio prostático. Rins com áreas de congestão e degeneração dos túbulos contornados proximais e distais. As colorações para gordura indicavam a presença da mesma nos túbulos retos.

*Caso n.º 12.* Animal do sexo masculino. O animal recebeu o tóxico durante seis dias, tendo no primeiro e segundo dia de experiência resistido à sua ação no terceiro e quarto dia recusou-se a ingeri-lo incorporado a vísceras de bovino; no quinto dia ingeriu o rodenticida incorporado a restos de alimentos. No dia imediato mostrou anorexia, tendo sido sacrificado no dia seguinte. As alterações observadas à necropsia, foram pulmões com edema e áreas hemorrágicas, tireóide de aspecto excessivamente claro e rins congestos. O exame histopatológico revelou discretas lesões de edema pulmonar e hemorragias que se localizavam, principalmente, em tórno dos brônquios. Rim, corado pela hematoxilina-eosina, apresentou em seus túbulos retos vacúolos citoplasmáticos de gorduras, mostrando que tais áreas do nefron tinham deposição de gordura.

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O autor pretendeu com este trabalho, estudar as lesões anátomo e histopatológicas em cães que morreram por ingestão de uma única dose de tóxico, naqueles que ingeriram várias doses e tiveram morte espontânea e nos que após terem apresentado resistência ao veneno foram sacrificados.

Neste trabalho não foram apreciadas as relações existentes entre a quantidade de substância ingerida, peso e a idade dos animais.

Dos 12 casos estudados, oito cães morreram após terem ingerido uma única dose um após ter ingerido seis doses e três foram sacrificados por terem demonstrado tolerância.

O edema pulmonar esteve presente dez vezes e o hidrotórax nove. O edema pulmonar ocorreu em todos os animais que morreram pela ação do tóxico e em um que foi sacrificado após haver ingerido o veneno três vezes. O hidrotórax somente ocorreu nos casos de morte por ação do rodenticida. Os pulmões edemaciados apresentaram, além do edema, hemorragias peribrônquicas, intensa leucocitose por polinucleares e enfisema vicário (Fig. 1).



FIG. 1. Edema pulmonar e infiltração leucocitária do Cão n.º 4. H.-E. Obj. 10.

As lesões renais constantes nesta toxicose foram de congestão e hemorragias em forma de estrias, comprometendo a cortical e medular do órgão. Nos cortes corados pela hematoxilina-eosina, perceberam-se imagens negativas em forma de gotículas localizadas no citoplasma dos tubos contornados proximais e distais e raramente nos tubos retos; algumas vezes estas imagens são observadas nos capilares glomerulares. Fragmentos de rins corados pelo sudan III, evidenciaram presença de gordura no citoplasma das células dos tubos contornados, porções proximais e distais, tubos retos e glomérulos (Figs. 2 e 3).

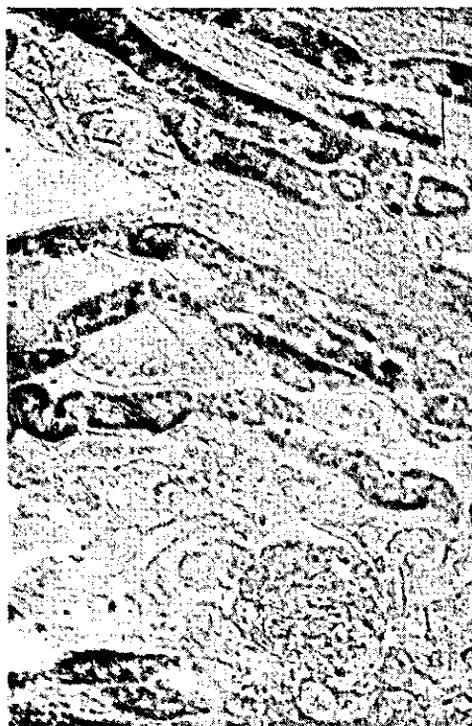


FIG. 2. Gotículas de gordura presente nos túbulos uriníferos do Cão n.º 6. Sudan III. Obj. 10.



FIG. 3. Gotículas de gordura presente nos túbulos uriníferos do Cão n.º 4. Sudan III. Obj. 30.



FIG. 4. Hiperplasia do epitélio acinar da tireóide do Cão n.º 11. H.-E. Obj. 10.

As lesões renais foram observadas 11 vezes e apenas em um animal sacrificado não foram observadas.

A ação do rodenticida sobre a tireóide, o qual age sobre a glândula por uma molécula de thiourea, foi estudada em cinco animais; em três foram observadas hipertrofia, hiperplasia do epitélio acinar e depleção da substância colóide (Fig. 4).

Todos os achados anátomo patológicos observados nos animais com toxicose aguda e nos que desenvol-

veram resistência, bem como as lesões histopatológicas dos diferentes órgãos, estão concordes com os achados registrados na literatura estrangeira.

#### AGRADECIMENTOS

Queremos deixar registrados os nossos agradecimentos ao Professor Jefferson Andrade dos Santos, Catedrático da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, pela orientação dada e ao Dr. Waldir Almeida Campos, Chefe do Serviço de Defesa Sanitária Animal do Estado da Guanabara, pelo fornecimento dos animais utilizados no presente trabalho.

#### REFERÊNCIAS

- Chamutim, A., Chessing, E. G. & Sleton, L. 1947. Alpha naphthyl thiourea (ANTU) in dog. Electrophoretic and cholesterol studies on blood plasma and pleural effusion. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 64:174-179.
- Duke, H. S. & Richter, C. P. 1946. Age and species variation in the acute toxicity of alpha naphthyl thiourea. Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 62:22-25.
- Frick, E. J. & Fortenberry, J. D. 1948. Equine ANTU poisoning. Vet. Med. 3:107-108.
- Harford, C. G. & Hara, M. 1950. Pulmonary edema influenzal pneumonia of the mouse and the relation of fluid in the lung to the inception of pneumococcal pneumonia. J. expl. Med. 91:245.
- Jones, L. M., Smith, D. A. & Smith, H. A. 1949. Alpha-naphthyl thiourea (ANTU) poisoning in dogs. Am. J. vet. Res. 10:160-167.
- Jones, R. P. 1946. Studies on the effect of thiourea and allied substances on the thyroid gland and other organs in rat and mice. J. Path. Bact. 58:483.
- Moore, D. H., Levin, L. & Smelser, G. K. 1945. Electrophoretic and salt fractionation of the serum proteins of normal and hypothyroid rats. J. biol. Chem. 157:723.
- Richter, C. P. 1945. The development and use of alpha naphthyl thiourea (ANTU) as a rat poison. J. Am. Med. Ass. 129:927-931.

#### ANATOMO — AND HISTOPATHOLOGIC STUDIES OF EXPERIMENTAL ALPHA NAPHTHYL THIOUREA (ANTU) POISONING IN DOGS

##### Abstract

The author conducted an experimental intoxication test on 12 dogs using Alpha Naphthyl Thiourea (ANTU). The ANTU was administered through the food. The experiment resulted in death of almost all of the animals. In a group of 12 dogs, 9 died as a consequence of the poison, and 3 dogs showed tolerance. These 3 were subsequently sacrificed. Lung edema, a characteristic of this intoxication, was observed in 10 cases. In 9 cases the edema was coexistent with hydrothorax, another suggestive symptom of intoxication by ANTU.