



# Revista Agrária Acadêmica

# Agrarian Academic Journal

Volume 2 – Número 4 – Jul/Ago (2019)



doi: 10.32406/v2n42019/235-242/agrariacad

Acalasia cricofaríngea em cão da raça Golden Retriever - relato de caso. Cricopharyngeal achalasia in a Golden Retriever dog - case report

Carlos Maia Bettini<sup>1</sup>, Bernardo Kemper<sup>2</sup>, Marcela Baggio Luz<sup>3\*</sup>, Eduardo Kato Watanabe<sup>4</sup>, Alefe Caliani Carrera<sup>5</sup>, Isabela Ferraro Moreno<sup>6</sup>

- <sup>1-</sup> Doutor. Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário de Maringá (UniCesumar), na disciplina de Clínica Médica de Pequenos Animais, em Maringá, Paraná. E-mail: carlos.bettini@unicesumar.edu.br
- <sup>2-</sup> Doutor. Docente do curso de Medicina Veterinária da Universidade do Norte do Paraná (Unopar), na disciplina de Técnica e Clínica Cirúrgicas de Pequenos Animais, em Londrina, Paraná. E-mail: <a href="mailto:bkemper@bol.com.br">bkemper@bol.com.br</a>
- <sup>3-</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro de Universitário de Maringá (UniCesumar), departamento de Medicina Veterinária. Maringá, Paraná. \*Autor para correspondência. E-mail: <a href="mailto:mbaggioluz@gmail.com">mbaggioluz@gmail.com</a>
- <sup>4-</sup> Médico Veterinário Anestesista (Prontodog & Cat, Maringá, Paraná). E-mail: <u>watanabeeduardo@hotmail.com</u>
- <sup>5-</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro de Universitário de Maringá (UniCesumar), departamento de Medicina Veterinária. Maringá, Paraná. E-mail: <a href="mailto:alefe\_luiz@hotmail.com">alefe\_luiz@hotmail.com</a>
- <sup>6-</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária do Centro de Universitário de Maringá (UniCesumar), departamento de Medicina Veterinária. Maringá, Paraná. E-mail: <u>isabelaferrarom@gmail.com</u>

#### Resumo

A acalasia cricofaríngea é uma doença que gera diminuição do relaxamento da musculatura esofágica. Como consequência, ocorre a interrupção da passagem do bolo alimentar da orofaringe através do esfíncter esofágico cranial. Relata-se o caso de um cão Golden Retriever que, após anamnese e avaliação clínica, foi diagnosticado através de radiografia contrastada como portador de acalasia cricofaríngea. O tratamento foi cirúrgico, através de técnica de miectomia cricofaríngea, onde retirou-se o músculo cricofaringeano. Observou-se resultado favorável na correção cirúrgica. O paciente foi acompanhado durante seis meses após o procedimento e garantiu-se que não houve recidiva de sinais clínicos.

Palavras-chave: cirurgia veterinária, cão, disfagia, esôfago, miectomia

#### **Abstract**

Cricopharyngeal achalasia is a disorder that causes decrease in the muscle relaxation of the esophageal musculature. As consequence, the food bolus has its passage interrupted at the oropharynx, through the cranial esophagus sphincter. This work reports the case of a Golden Retriever dog, which after anamnesis and clinical evaluation, was diagnosed through contrast radiography with Cricopharyngeal Achalasia. The treatment consisted in surgery, using the cricopharyngeal myectomy technique. The results of the surgery were favorable, and the patient was monitored for six months after the procedure, ensuring that there was no recurrence of clinical signs.

Keywords: veterinary surgery, dog, dysphagia, esophagus, myectomy

\_\_\_\_\_

#### Revisão de literatura

O processo de deglutição é vital e complexo, devido à atividade em sequência e interdependente de mais de 30 nervos e músculos. Suas respostas devem ser coordenadas, para que haja a correta passagem do bolo alimentar pelo esôfago visando sua chegada ao estômago. Devido ao compartilhamento anatômico da orofaringe por dois sistemas, respiratório e digestório, a passagem do bolo alimentar ocorre simultaneamente ao fechamento das vias aéreas por ação da epiglote. A deglutição envolve as fases oral, faríngea, laríngea e esofágica, onde quaisquer transtornos nessas estruturas podem vir a causar disfagia, sendo caracterizada pela dificuldade ou impossibilidade de deglutição do bolo alimentar (SOUZA, et al., 2003 p. 6-7; MATSUO; PALMER, 2008 p. 691-707).

Assim a acalasia cricofaríngea foi primeiramente descrita em humanos por Willis (1674), e em cães por Sokolovsky (1967). É uma enfermidade incomum, caracterizada pela redução da inervação esofágica, que leva à diminuição do relaxamento e consequente perda parcial do peristaltismo. O relaxamento do músculo cricofaríngeo é parte da deglutição, visto seu posicionamento na porção cranial do esôfago (NILES, et al., 2001 p. 32-35). A disfagia, nesse caso, é consequência da diminuição da inervação, perda do relaxamento, falha no esfíncter esofágico superior e ausência de sincronia entre o relaxamento do esfíncter e a contração faríngea na deglutição (SOKOLOVSKY, 1967 p. 281-285; BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93). Tanto a preensão do alimento quanto a sua passagem pela porção inicial da faringe mantém-se preservadas, enquanto em sua parte final há possibilidade da ocorrência de retenção alimentar, deixando o paciente mais susceptível à aspiração traqueal, levando, consequentemente, à pneumonia aspirativa (MALM, et al., 2011 p. 56-60).

A resposta imune exacerbada contra algum agente viral pode ser uma das suas prováveis etiologias (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93). Dentre os cães, a raça Golden Retriever é considerada predisposta (DAVIDSON, et al., 2004 p. 344-349). O acometimento do paciente por carcinoma esofágico vem a ser uma possível consequência (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93). Outros trabalhos indicam o hipotireoidismo como uma possível causa etiológica (BRUCHIM, et al., 2005 p. 553-554).

Os sinais de acalasia são inespecíficos, levando a uma dificuldade e demora diagnóstica. Porém, são descritos: perda de peso (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93), disfagia, polifagia, regurgitação, sialorréia, tosse, refluxo nasal, pneumonia aspirativa (MALM, et al., 2011 p. 56-60) e ânsia (PÁDUA, et al., 2015 p. 6-9). Tais manifestações clínicas, juntamente com os exames complementares, são de importância para o diagnóstico, visto que este deve ser feito através da somatória de ambos (MALM, et al., 2011 p. 56-60).

O método diagnóstico de eleição para identificação de acalasia é a videofluoroscopia, sendo importante para diferenciá-la de outras desordens esofágicas e de deglutição. Em pacientes acometidos, há atraso na abertura e fechamento do esfíncter esofágico proximal durante a deglutição em comparação a cães saudáveis (POLLARD, et al., 2000 p. 409-412). A radiografia simples torácica auxilia na identificação de pneumonia aspirativa. Já o contraste esofágico auxilia na identificação da estenose, pela paralisação do mesmo na entrada esofágica, além de diferenciar a disfagia de causas, como: neoplasmas, megaesôfago e corpos estranhos (WEAVER, 1983 p. 209-214). O aparecimento radiográfico do contraste no pulmão também indica disfagia e aspiração, aumentando a suspeita diagnóstica (POLLARD, et al., 2007 p. 221-226). A endoscopia pode ser utilizada para exclusão de alterações anatômicas em laringe e faringe, as quais possam estar causando disfagia e/ou pneumonia aspirativa, sendo neste último caso indicado a avaliação por endoscópica traqueal, a qual pode apresentar lesões inflamatórias (MALM, et al., 2011 p. 56-60).

Dentre os possíveis tratamentos conservadores relatados, a aplicação local de toxina botulínica pode auxiliar no relaxamento muscular e promover melhora clínica. Porém, resultados eficazes são obtidos a partir de tratamento cirúrgico, sendo dois procedimentos indicados: miotomia de Heller (IQBAL, et al., 2006 p. 394-401) e miectomia (NILES, et al., 2001 p. 32-35). Visto o local de acometimento, a miotomia, via acesso ventral da região cervical, pode ser realizada no músculo cricofaríngeo com intuito de separar as suas fibras (IQBAL, et al., 2006 p. 394-401).

O objetivo deste trabalho é descrever a técnica de miectomia cricofaringeana em um cão apresentando disfagia secundária à acalasia cricofaríngea.

## Relato de caso

Foi atendido, na cidade de Maringá, estado do Paraná, um animal da espécie canina (*Canis familiaris*), de raça Golden Retriever, macho, com peso de 19,2 quilogramas, pelagem de cor caramelo, com a idade de 1 ano e 7 meses. Durante a anamnese, o tutor relatou que o animal apresentava disfagia, com quadros de tosse após alimentação, regurgitação em curto prazo após ingestão de alimentos, apatia e anorexia agudas. Na avaliação clínica, foi constatado dispneia, e status febril. O animal apresentavase hidratado, mucosas normocoradas, ausculta cardíaca inalterada e tempo de preenchimento capilar de 2 segundos. Na auscultação pulmonar identificou-se estertor crepitante, principalmente na região dorsal dos lobos pulmonares, possível indicativo de pneumonia. Devido a sua apresentação clínica, o animal foi encaminhado para internamento e realização de exames complementares.

Realizou-se a coleta de amostras sanguíneas para avaliação hematológica, onde o eritrograma apresentava valores dentro das referências normais; o leucograma mostrou leucocitose (24,4.103/mm3), desvio à esquerda regenerativo (780,8.103/mm3) e neutrofilia (21276,8.103/mm3), estando as demais células brancas nos parâmetros fisiológicos normais. Já os exames bioquímicos envolvendo dosagem de ureia, creatinina, fosfatase alcalina (FA) e alanina aminotransferase (ALT), todas apresentaram níveis séricos dentro dos valores de referência da normalidade.

Devido às alterações em leucograma, associado ao estertor pulmonar, o paciente foi encaminhado para radiografia torácica, com a finalidade de avaliação pulmonar, onde identificou-se o quadro de pneumonia (Figuras 1 e 2). Também em decorrência da disfagia e tosse após alimentação, foi realizado o direcionamento para esofagograma (sulfato de Bário a 10%), onde identificou-se estreitamento de canal esofágico cranial pelo aprisionamento de contaste (Figura 3). Ponderando a localização da estenose esofágica, predisposição racial e sinais clínicos, presumiu-se o diagnóstico como acalasia cricofaríngea.

Com o objetivo de fornecer um tratamento cirúrgico adequado e sem riscos ao paciente, visouse a terapêutica da pneumonia em antecedência do tratamento cirúrgico. Fez-se sondagem esofágica do animal, indicando dieta alimentar e hídrica via sonda, evitando assim maior aspiração traqueal de conteúdo. Em adição, receitou-se amoxicilina 400mg + clavulanato de potássio 57mg/5mL (Clavulin BD® 400mg, GlaxoSmithKline; Rio de Janeiro, RJ), cinco mililitros a cada oito horas, durante 14 dias. Após a terapêutica antibiótica, o paciente foi novamente avaliado e, na ausência de estertores pulmonares, foi encaminhado para cirurgia.

Após ser condicionado a jejum alimentar por seis horas, o paciente foi mantido em fluidoterapia de Ringer com Lactato (Isofarma®; Eusébio, CE) para indução anestésica, na qual utilizou-se propofol (Propovan®; Cristália; Itapira, SP) na dose 5 mg/kg, midazolan (Dormire®; Cristália; Itapira, SP) 0,25 mg/kg, e cloridrato de cetamina (Cetamin®; Syntec; Santana de Parnaíba, SP) 1mg/kg. A manutenção anestésica se deu com o uso de isoflurano (Isoforine®; Cristália; Itapira, SP) administrado em oxigênio

à 100% via sonda endotraqueal número 8,5. No transoperatório, utilizou-se infusão contínua de cloridrato de remifentanila (Ultiva®; GlaxoSmithKline; Rio de Janeiro, RJ) 0,2 mL/hora.

O animal foi posicionado em decúbito dorsal, para realização de tricotomia da região ventral do pescoço e antissepsia, com três séries utilizando clorexidine 2% e, na sequência, da mesma forma, utilizando álcool 70%. Como protocolo de segurança e identificação, um tubo foi passado da orofaringe para o esôfago, facilitando a identificação do mesmo no momento da abordagem cirúrgica. Realizou-se incisão na linha média ventral, partindo da região cranial da laringe, com lâmina de bisturi número 24, percorrendo no sentido caudal até área média cervical. Posteriormente, realizou-se o afastamento lateral do músculo esterno-ióideo, laringe e traquéia, juntamente com esternotireóideo, com a finalidade de exposição da musculatura cricofaríngea, onde para este fim, fez-se sutura utilizando Nylon 3-0 (Nylon; Shalon®; São Luis de Montes Belos, GO) através da cartilagem tireóide para manter a rotação de traquéia e laringe (FOSSUM, 2018 p. 331-511).

Posterior à identificação dos músculos cricofaríngeos, incisou-se em sua linha média formando duas porções (Figura 4), resseccionando suas inserções ao esôfago, onde os dois fragmentos foram incisados para exérese (Figuras 5 e 6), denominando a técnica de miectomia, e, na sequência, fez-se a lavagem da área com solução de Ringer com lactato. A sutura de mantença do desvio traqueal foi retirada, permitindo seu retorno à posição anatômica fisiológica. As musculaturas de recobrimento ventral do pescoço foram reposicionadas e suturadas com fio Nylon 2-0 (Nylon; Shalon®; São Luis de Montes Belos, GO) em padrão sultan. Procedeu-se também para a síntese de tecido subcutâneo com o mesmo fio, em padrão simples contínuo em zigue-zague, e da derme, com padrão simples interrompido (FOSSUM, 2018 p. 331-511).

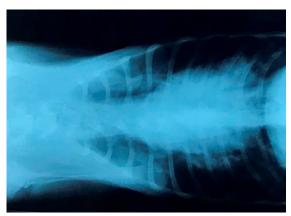
De imediato, no pós-cirúrgico, administrou-se cloridrato de nalbufina (Nubain®; Cristália; Itapira, SP) dose de 0,3 mg/kg e dipirona (Algivet®; Vetnil; Louveira, SP) 25 mg/kg. Já em longo prazo, prescreveu-se cefalexina 540mg (um comprimido a cada 12 horas durante 10 dias), metronidazol 250 mg (um comprimido a cada 24 horas durante cinco dias), enrofloxacina 90mg (um comprimido a cada 24 horas durante sete dias), meloxican 1,5 mg (um comprimido a cada 24 horas durante três dias), dipirona 500mg (um comprimido a cada oito horas durante cinco dias). Ainda, indicou-se que fosse administrada refeições mais líquidas durante os primeiros três dias do póscirúrgico, prosseguindo para alimentação pastosa por mais três dias e após, podendo chegar novamente à dieta seca.

No dia seguinte ao procedimento, o paciente já não apresentava mais sinais de disfagia no momento da deglutição. Decorridos dez dias após a intervenção, o paciente foi novamente avaliado e identificou-se presença de seroma no local da incisão, sendo o mesmo drenado com utilização de agulha 25x0,8 mm e seringa. Então, passados mais cinco dias, não havendo mais complicações e constatando-se a completa e correta cicatrização, os pontos foram retirados e o animal recebeu alta. O mesmo foi acompanhado durante seis meses após a cirurgia, não havendo recidiva dos sinais clínicos anteriormente descritos.

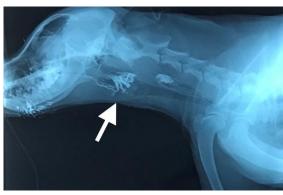




**Figura 1:** Radiografia torácica, em projeção laterolateral direita, observando-se padrão pulmonar alveolar, indicativo de pneumonia aspirativa em adição aos demais achados clínicos e hematológicos.



**Figura 2:** Radiografia torácica, em projeção ventrodorsal, observando-se padrão pulmonar alveolar, indicativo de pneumonia aspirativa em adição aos demais achados clínicos e hematológicos.



**Figura 3:** Radiografia crânio-cervical latero-lateral direita, com utilização de contraste radiopaco (Sulfato de Bário 10%), permitindo visualização de aprisionamento do mesmo na região faríngea, sugerindo quadro de estenose devido à interrupção do trajeto fisiológico (seta).



**Figura 4:** Musculatura cricofaríngea exposta após afastamento das estruturas que a recobrem. Incisão em linha média da musculatura cricofaríngea, formando duas porções.



**Figura 5:** Após incisão em linha média da musculatura cricofaringeana, divulsionou-se sua fixação no esôfago segurando-a para cima, a fim de liberá-la para que seja feita a exérese muscular.



**Figura 6:** Musculatura cricofariangeana após o procedimento de miectomia para correção de acalasia cricofaríngea.

#### Resultados e discussão

Mesmo que a etiologia desse processo patológico ainda permaneça indefinida (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93), não identificando-se nenhum fator complicante, nesse caso, confirmou-se a raça Golden Retriever como sendo uma das predispostas (DAVIDSON et al., 2004 p. 344-349). Enquanto isso, a complicação descrita de carcinoma esofágico (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93) não foi observada, fato que pode estar relacionado com a rápida intervenção cirúrgica após o diagnóstico. Ainda, não houve indícios de relação da estenose esofágica proximal com hipotireoidismo, visto não haver sinais clínicos compatíveis com essa disfunção endócrina, nem disfunções em exame neurológico, como relatado (BRUCHIM, et al., 2005 p. 553-554).

A acalasia pode ocorrer na porção cranial do esôfago (NILES, et al., 2001 p. 32-35) e também em sua porção caudal, próximo à cárdia, sendo, neste último, a técnica adequada chamada de miotomia de Heller, onde não há retirada completa de musculatura, apenas incisão próximo à entrada gástrica para aliviar a estenose. É comumente realizada por laparoscopia. O emprego desta técnica está condicionado à realização ou não da plicatura gástrica, porém esta pode causar retardamento cicatricial (AZEVEDO, et al., 2004 p. 349-354). Embora ambos distúrbios ocorram a nível esofágico, suas posições são distintas e, consequentemente, radiograficamente apresentam manifestações diferentes, embora clinicamente possam apresentar alguns sinais semelhantes, como o emagrecimento. Porém, a pneumonia está relacionada mais fortemente com a estenose a nível cricofaríngeo.

Pacientes acometidos por acalasia apresentam perda na qualidade de vida, além de demonstrarem sinais que podem piorar com o decorrer do quadro clínico, como por exemplo, o emagrecimento progressivo (BOECKXSTAENS, et al., 2014 p. 83-93) e também a pneumonia aspirativa, indicando que tal distúrbio deve apresentar resolução adequada e ágil, a fim de preservar a saúde e oferecer um prognóstico favorável ao paciente. Ainda, a não resolução deste quadro poderia resultar em óbito (HICKLING; HOWARD, 1998 p. 617-622).

Mesmo que o correto diagnóstico seja indicado através da videofluoroscopia (POLLARD, et al., 2000 p. 409-412), as radiografias contrastadas, juntamente com os achados de pneumonia aspirativa, foram satisfatórias para o correto diagnóstico. Dentre os diagnósticos diferenciais, que também causam disfagia, destacam-se: massas orais, fístulas dentárias, fissura palatina, traumas,

anomalias congênitas, miosites, doenças nervosas centrais ou desordens neuromusculares (FOSSUM, 2018 p. 331-511). Porém, a somatória dos achados clínicos e exames complementares, o correto diagnóstico foi empregado (MALM, et al., 2011 p. 56-60). Os sinais envolvidos com a alimentação podem ser confundidos clinicamente com megaesôfago, porém o uso do contraste evidencia a alteração no diâmetro esofágico, sendo o mesmo dilatado no megaesôfago (WEAVER, 1983 p. 209-214). Quanto à endoscopia, que também é indicada para diagnóstico de acalasia (MALM, et al., 2011 p. 56-60), não se mostra como necessária, e sim como complementar ao diagnóstico.

A técnica de miectomia é a de escolha para quadros de acalasia cricofaringeal, tendo comprovados efeitos de eficácia através da retirada da pressão que causa estenose do trajeto (MALM, et al., 2011 p. 56-60) Ainda, evidencia-se que a execução da técnica se deu da forma correta, visto que, em erros, resquícios da musculatura cricofaríngea poderiam causar fibrose local e culminar com a recorrência da estenose (FOSSUM, 2018 p. 331-511), fato esse não evidenciado no período de acompanhamento pós-cirúrgico do animal. Outro fator a ser considerado é a não recidiva de aspiração alimentar, indicando a resolução da disfagia.

## Conclusão

A acalasia cricofaríngea continua tendo sua etiologia pouco elucidada, porém seu tratamento por miectomia independe da possível causa etiológica. Neste caso, o paciente retomou sua qualidade de vida, provando a eficácia do método terapêutico escolhido, observado pela ausência dos sinais clínicos anteriormente presentes. Ainda, somente o uso da radiografia contrastada foi suficiente para identificação e diagnóstico presuntivo do quadro.

# Referências bibliográficas

AZEVEDO, J.L.M.C.; KOZU, F.O.; AZEVEDO, O.; et al. Cicatrização da miotomia de Heller por acesso videolaparoscópico com e sem fundocardioplastia de dor associada, em porcos. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, [online], v.31, n.6, p.349-354, dez. 2004.

BOECKXSTAENS, G.E.; ZANINOTTO, G.; RICHTER, J.E. Achalasia. **The lancet**, v.383, n.9911, p.83-93, jan. 2014.

BRUCHIM, Y.; KUSHNIR, A.; SHAMIR, M. Thyroxine responsive cricopharyngeal achalasia associated with hypothyroidism in a dog. **Journal of Small Animal Practice**, v.46, n.11, p.553-554, nov. 2005.

DAVIDSON, A.P.; POLLARD, R.E.; BANNASCH, D.L.; et al. Inheritance of cricopharyngeal dysfunction in Golden Retrievers. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.3, p.344–349, mar. 2004.

FOSSUM, T.W. **Small Animal Surgery**: Surgery of the Digestive System. 5 ed. Philadelphia PA: Elsevier Inc, Cap 18, p.331-511, 2018.

HICKLING, K.G.; HOWARD. R.A. Retrospective survey of treatment and mortality in aspiration pneumonia. **Intensive Care Med**, v.14, p.617-622, 1998.

IQBAL, A.; HAIDER, M.; DESAI, K.; et al. Technique and follow-up of minimally invasive Heller myotomy for achalasia. **Surgical Endoscopy**, v.20, n.3, p.394-401, jan. 2006.

MALM, C.; SOUZA, E.M.; FERIAN, P.E.; et al. Canine cricopharyngeal acalasia: case report. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.63, n.1, p.56-60, fev. 2011.

MATSUO, K.; PALMER, J.B. Anatomy and Physiology of Feeding and Swallowing: Normal and Abnormal. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v.19, n.4, p.691-707, nov. 2008.

NILES, J.D.; WILLIAMS, J.M.; SULLIVAN, M.; et al. Resolution of dysphagia following cricopharyngeal myectomy in six young dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.42, n.1, p.32-35, jan. 2001.

PÁDUA, T.F.G.; KUPKA, S.B.; BARBOZA, W.M.; et al. Diagnóstico radiográfico de Acalasia Cricofaríngea em cão – relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v.13, n.2, 2015, p.6-9, 2015.

POLLARD, R.E.; MARKS, S.L.; DAVIDSON A.; et al. Quantitative videofluoroscopic evaluation of pharyngeal function in the dog. **Veterinary Radiology Ultrassound**, v.41, n.5, p.409-412, set. 2000.

POLLARD, R.E.; MARKS, S.L.; LEONARD, R.; et al. Preliminary evaluation of the pharyngeal constriction ratio (PCR) for fluoroscopic determination of pharyngeal constriction in dysphagic dogs. **Veterinary Radiology and Ultrasound**, v.48, n.,3 p.221-226, 2007.

SOKOLOVSKY, V. Cricopharyngeal achalasia in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.150, p.281-285, 1967.

SOUZA, B.B.A.; MARTINS, C.; CAMPOS, D.J.; BALSINI, I.A.; MEYER LR. Nutrição & Disfagia: guia para profissionais. Curitiba: **NutroClínica**; p.6-7, 2003.

WEAVER, A.D. Cricopharyngeal achalasia in Cocker Spaniels. **Journal of Small Animals Practice**, v.24, p.209-214, 1983.

WILLIS, T. Pharmaceutice rationalis sive diatribe de medicamentorum operationibus in human corpore. London, England: Hagae Comitis, 1674.

Recebido em 27 de maio de 2019

Aceito em 27 de junho de 2019