

Complexo granuloma eosinofílico em felinos: revisão de literatura

Feline eosinophilic granuloma complex: a review

SANDOVAL, Jane Guimarães – Médica Veterinária – Pós-graduanda Lato Sensu em Odontologia Veterinária – ULBRA/RS

ESMERALDINO, Anamaria – Médica Veterinária, MSc, Doutor, Curso de Medicina Veterinária- ULBRA/RS

RODRIGUES, Norma Centeno - Médica Veterinária, MSc, Doutor, Curso de Medicina Veterinária- ULBRA/RS

FALLAVENA, Luiz Cesar Bello - Médico Veterinário, MSc, Doutor, Curso de Medicina Veterinária- ULBRA/RS

Data de recebimento: 27/09/04

Data de aprovação: 14/03/05

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina Veterinária, ULBRA. Av. Inconfidência, 101, Canoas/RS. CEP: 92420-280. E-mail: dirveterinaria@ulbra.br

RESUMO

O complexo granuloma eosinofílico (CGE) consiste num grupo de lesões que afetam a pele e a cavidade bucal dos felinos, o qual pode ser encontrado sob três formas: (1) úlcera indolente, (2) placa eosinofílica e (3) granuloma eosinofílico. Essas três entidades são agrupadas porque podem ocorrer concomitantemente ou sucessivamente em um mesmo animal. As principais causas são alérgicas, víricas, bacterianas, autoimunes, genéticas, parasitárias e idiopáticas. A úlcera indolente pode ser uni ou bilateral e apresenta-se como uma erosão rasa na região da rafe mediana, não cursando com prurido ou dor. Já a placa eosinofílica é encontrada sob a forma de uma placa alopecica em relevo, eritematosa, erosiva e ulcerada no abdômen, região inguinal, na parte interna ou externa das extremidades pélvicas, no pescoço e nos espaços interdigitais, cursando com prurido. Os granulomas eosinofílicos aparecem frequentemente na região posterior dos membros pélvicos em forma de cordão, na face e na cavidade bucal, não costumando causar prurido.

As drogas de eleição para o tratamento de CGE são os glicocorticóides, sendo o acetato de metilprednisolona o mais utilizado.

Palavras-chave: complexo granuloma eosinofílico, úlcera indolente, placa eosinofílica, granuloma eosinofílico.

ABSTRACT

The eosinophilic granuloma complex (EGC) consists of a group of lesions which affect the skin and the oral cavity of felines, assuming three forms of presentation: (1) indolent ulcer, (2) eosinophilic plaque and (3) eosinophilic granuloma. These three entities are grouped together because they can occur simultaneously or successively in the same animal. The main causes of EGC are allergic, viral, bacterial, self-immune, genetic, parasitic or idiopathic. The indolent ulcer can be unilateral or bilateral and it is characterized by a shallow pink erosion in the median rafe region, causing no pruritus or pain. The eosinophilic plaque is found as an alopecic, eritematous, erosive and ulcerated plaque with elevated margins on the abdomen, inguinal region, internal or external pelvic extremities, neck and in between the toes, causing intense pruritus. Eosinophilic granulomas frequently appear on the posterior region of the pelvic limb, assuming the shape of a string in the face and the oral cavity; usually they are not pruriginous. The elective drugs for the treatment of EGC are glucocorticoids, methylprednisolone acetato being the most commonly used.

Keywords: feline eosinophilic granuloma complex, indolent ulcer, eosinophilic plaque, eosinophilic granuloma.

INTRODUÇÃO

Apesar dos recentes progressos na dermatologia felina, o complexo granuloma eosinofílico (CGE) segue sendo uma síndrome mal conhecida e, portanto, origem de muitas falhas e erros terapêuticos (MASON e BURTON, 1999).

São observadas três formas distintas dessa síndrome: (1) granuloma linear eosinofílico (granuloma colagenolítico), (2) placa eosinofílica e (3) úlcera indolente ou eosinofílica. Embora cada padrão de reação tenha diferenciações histológicas, pode ocorrer superposição entre padrões e alguns gatos podem apresentar-se com mais de uma forma. Por essa razão, as três formas são agrupadas em um mesmo complexo (GRACE, 2004).

As especulações etiológicas sobre o CGE são numerosas, sendo citadas as causas virais, genéticas, bacterianas, auto-ímmunes, parasitárias e alérgi-

cas. Entre as mais importantes estão as alergias, que incluem aquelas de origem alimentar, as decorrentes de picada de pulga, a atopia e a hipersensibilidade à picada de mosquito (REY, 2004).

O envolvimento bacteriano pode ocasionalmente representar fator etiológico para o CGE, uma vez que a antibioticoterapia pode resolver ou melhorar algumas lesões (MULLER e KIRK, 1996), embora não se saiba se esse resultado deve-se às propriedades antibacterianas ou a algum efeito antiinflamatório do antibiótico (LOIZA e TONELLI, 2002). Os microorganismos mais comumente isolados das lesões incluem as espécies *Staphylococcus*, *Streptococcus B-hemolítico*, *Pasteurella* e *Bacteróides*, sendo que a resposta clínica positiva à antibioticoterapia sustentaria uma etiologia bacteriana (ROSENKRANTZ, 1998). Uma forma herdada deve ser considerada quando não puder ser documentada alguma hipersensibilidade (MULLER e KIRK, 1996), uma vez que a literatura relata casos em indivíduos aparentados relacionando-os com uma disfunção hereditária da regulação eosinofílica (WERNER, 2003), não descartando, porém, possíveis eventos precipitadores devido ao curso flutuante das lesões (FONDATI, 2002). Especulações sobre o CGE ter uma base auto-imune devido à presença de anticorpos anti-epiteliais (IgG) em alguns indivíduos com a presença de úlceras eosinofílicas (ROSENKRANTZ, 1993), bem como a hipótese de que o alérgeno I (feld I) do *Felis domesticus*, contido no pêlo e na saliva dos felinos poderia autossensibilizar os gatos e contribuir na patogenia da doença têm sido relatadas (FONDATI, 2002).

Rosenkrantz (1998) destaca que as causas alérgicas são as maiores causadoras do complexo granuloma eosinofílico, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Etiologia e freqüência do complexo granuloma eosinofílico felino.

Etiologia	Freqüência
Alergia à pulgas	+ + + +
Hipersensibilidade à mosquitos e mutucas	+ + +
Alergia alimentar	+ + +
Atopia	+ + +
Doenças bacterianas	+ + +
Causas idiopáticas	+ + +
Pulgas	+ +
Dermatofitose	+
Virais	+
Genéticas	+
Doenças imunomediadas	+

+ : causa rara da síndrome

+ + : causa incomum da síndrome

+ + + : causa freqüente da síndrome

+ + + + : causa principal da síndrome Rosenkrantz, 1998.

Na patogenia do complexo granuloma eosinofílico está a reatividade da pele dos gatos à ação dos mastócitos e dos eosinófilos. Sabe-se que os eosinófilos desenvolvem uma importante função na reação inflamatória, além de sua presença como indicativo de parasitoses e alergias. De outra parte, existe nos gatos uma doença hipereosinofílica que pode se originar de uma disfunção medular neoplásica ou de uma incapacidade na regulação de uma reação parasitária ou alérgica. Já os mastócitos costumam estar associados aos eosinófilos nos epitélios e podem ter um papel importante na atração química e ativação destes; uma vez que os mastócitos tenham sido sensibilizados, ficam hiperreativos e sofrem desgranulação ao menor estímulo de pressão ou traumatismo. Ambas as células, sendo responsáveis pela necrose do colágeno, em conjunto com mediadores pró-inflamatórios, liberam enzimas proteolíticas, produzindo-se uma reação inflamatória que estruturalmente denomina-se de granuloma em paliçada. O colágeno necrosado comporta-se como um corpo estranho que poderá calcificar e ser eliminado através da epiderme para a superfície da pele, aparecendo como uma úlcera elevada com colágeno necrosado e esbranquiçado no centro. Nesse estágio, mesmo com a causa eliminada, não ocorreria cura rápida em decorrência da ação de agentes secundários que poderiam exacerbar o processo (MASON e BURTON, 1999).

1. Úlcera indolente

A úlcera indolente, também denominada de úlcera eosinofílica, úlcera dos roedores ou dermatite ulcerativa do lábio superior felina (WERNER, 2003) pode ser uni ou bilateral. As lesões mais brandas surgem na forma de uma erosão rasa, de coloração rosada, na região da rafe mediana, podendo aparecer também em oposição à ponta do dente canino inferior e, mais raramente, em algum outro local do corpo do animal. Erosões mais severas, com perda de tecidos mais profundos estão associadas a um espessamento inflamatório crônico freqüentemente crostoso, podendo ocorrer, nos casos mais graves, a exposição dos incisivos superiores e gengiva (WILKINSON e HARVEY, 1996). As lesões são úmidas e ulcerativas, freqüentemente de aspecto crateriforme e não cursam com prurido ou dor (GRACE, 2004). A ocorrência de hemorragias está associada à localização da lesão no palato duro, podendo passar despercebida pela deglutição do sangue; tumefação dos linfonodos regionais também pode ser observada. Não são relatadas predisposições raciais, e as fêmeas parecem ser mais predispostas do que os machos (MASON e BURTON, 1996). As úlceras labiais podem sofrer transformação maligna, gerando-se um carcinoma de células escamosas (MULLER e KIRK, 1996).

As lesões histopatológicas na úlcera indolente são pouco específicas, apresentando-se como uma dermatite hiperplásica ulcerativa, perivascular superficial e neutrofílica. As lesões variam em função do estágio: uma úlcera recente, de 48 a 96 horas, caracteriza-se por um infiltrado celular

basicamente de eosinófilos, enquanto que úlceras com evolução de três dias a três semanas mostram degeneração do colágeno. Nas úlceras crônicas ocorre um predomínio de infiltrado mononuclear e polimorfonuclear, fibrose dérmica e, mais raramente, um infiltrado eosinofílico ou uma degeneração do colágeno (MASON e BURTON, 1999). Frequentemente observa-se a presença de fragmentos de pêlos na lesão, não estando estabelecida a relação deste achado com a doença (JONES, 1997).

2. *Placa eosinofílica*

As placas eosinofílicas são áreas alopecias, em relevo, eritematosas, erosivas e ulceradas, com um aspecto que varia desde uma pequena erosão mal definida a uma grande placa circunscrita. As localizações mais frequentes são o abdômen, a região inguinal, as extremidades pélvicas e os espaços interdigitais (MASON e BURTON, 1999). Os felinos com placa eosinofílica podem ter úlceras indolentes, granuloma eosinofílico ou ambos, não havendo predileção por idade e raça, sendo que as fêmeas são mais predispostas (MULLER e KIRK, 1996). As lesões são pruriginosas e permanecem úmidas devido a lambidas constantes (GRACE, 2004). A eosinofilia sangüínea é um achado constante (WILLEMSE, 1995), sendo também comum uma linfadenopatia periférica concomitante (KUNKLE, 1995). O aparecimento de placas eosinofílicas pode ser precedido por períodos de letargia, podendo o desenvolvimento da lesão parar espontaneamente em alguns animais, especialmente naqueles que apresentam a forma hereditária (WERNER, 2003).

As lesões histopatológicas caracterizam-se por dermatite eosinofílica perivascular hiperplásica superficial ou profunda, podendo serem constatados micro-abscessos eosinofílicos (MEDLEAU e HNILICA, 2003). Na epiderme observa-se paraqueratose, acantose com zonas ulceradas recobertas de tecido fibronectínico, espongirose e vesiculação intraepidérmica eosinofílica, enquanto que, na derme, as lesões indicam celulite eosinofílica com ou sem a presença de mastócitos ou plasmócitos, podendo ainda ocorrer foliculite eosinofílica (MASON e BURTON, 1999). No diagnóstico diferencial deve-se incluir o mastocitoma, que apresenta poucos eosinófilos e não preserva a arquitetura da derme (CARLTON e MACGAVIN, 1995).

3. *Granuloma eosinofílico*

O granuloma eosinofílico, também conhecido como granuloma linear, devido à sua forma de cordão, apresenta-se como uma elevação firme, rosada e escamosa, aparecendo sobre a pele intacta e com grau de alopecia variável, geralmente não causando prurido (MASON e BURTON, 1999). A lesão pode ocorrer na região posterior dos membros pélvicos, na face e

na cavidade bucal (especialmente na língua e palato). Quando presentes na parte caudal da coxa, as lesões geralmente são bem circunscritas, elevadas e firmes, formando placas de coloração amarelada a rosada. Já as lesões na face e cavidade bucal apresentam configuração papular a nodular. Outras localizações, como na ponte nasal, nos pavilhões auriculares e nos coxins podais também são mencionadas (ROSENKRANTZ, 1998). O granuloma eosinofílico é a causa mais comum de tumefações e nódulos no lábio inferior (gatos “beijudos”) e queixos tumefactos assintomáticos (edema do queixo felino, queixos gordos). Um salpicado característico com focos brancos puntiformes, que correspondem aos focos de degeneração do colágeno, é comum naquelas lesões erodidas ou ulceradas (MULLER e KIRK, 1996). Gatos com lesões orais de granuloma eosinofílico podem apresentar disfagia (MEDLEAU e HNILICA, 2003).



Figura 1 - Felino, Persa, macho, um ano de idade, com granuloma eosinofílico. Notar as lesões no lábio.

Microscopicamente, o granuloma eosinofílico caracteriza-se por um granuloma nodular a difuso constituído de eosinófilos, histiócitos e células gigantes multinucleadas com focos de degeneração de colágeno (MEDLEAU e HNILICA, 2003). Também podem estar presentes mucinose da epiderme e da bainha da raiz externa do folículo ou furunculose eosinofílica focal e paniculite eosinofílica também focal (MULLER e KIRK, 1996). Ao microscópio eletrônico, observa-se edema separando as fibras de colágeno e macrófagos contendo grânulos eosinofílicos; as denominadas “figuras em chama” observadas nas lesões são constituídas de eosinófilos, os quais passam por desgranulação citolítica ao redor das fibras de colágeno, as quais estão ultra-estruturalmente inalteradas (FONDATI, 2002).

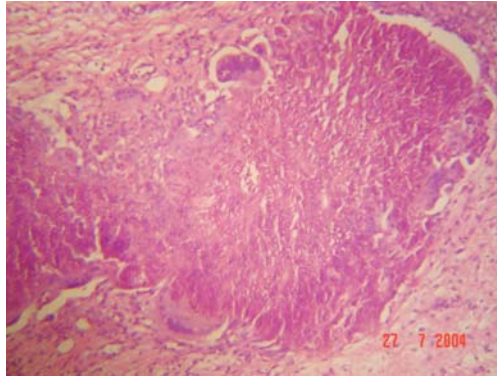


Figura 2 - Exame histopatológico de um granuloma eosinofílico: observar macrófagos epitelíoides e células gigantes multinucleadas circundando depósito de massa eosinofílica.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se na anamnese e nos exames clínico, alergogênico e histopatológico. A biopsia e o exame citológico representam ferramenta importante para auxiliar no diagnóstico, ao mostrarem predominância de eosinófilos nas lesões, embora neutrófilos e microorganismos possam também ser observados em casos de infecção secundária (MEDLEAU e HNILICA, 2003; SAUL, 2004).

O diagnóstico de processo alérgico deverá estar baseado na realização de provas sucessivas que permitam eliminar-se uma causa em cada etapa como, por exemplo, controle da infestação de pulgas, dieta de eliminação e ambiente livre de mosquitos. Quando várias formas clínicas são observadas em um mesmo animal, ou quando os granulomas bucais são muito grandes, deve-se testar as várias possibilidades de uma só vez em um período de quatro a oito semanas, preferencialmente com o animal hospitalizado, administrando-se, ainda, uma dieta de eliminação. Testes intradérmicos devem ser realizados para a detecção de alergia ao pó, pólenes ou picadas de inseto (MASON e BURTON, 1999). A partir da cura, cada possível causa é testada, uma após a outra. O reaparecimento das lesões é considerado como diagnóstico da causa testada. Esse diagnóstico de exclusão é muito oneroso, por isso requer compreensão do proprietário e do médico veterinário, e deve ser realizado de forma obrigatória quando as formas clínicas são crônicas ou recidivam (MASON e BURTON, 1999). Testes virais para a detecção do vírus da leucemia felina e do vírus da imunodeficiência felina são recomendados nos casos recorrentes, bem como a contagem sanguínea completa, que poderá revelar eosinofilia periférica associada a distúrbios parasitários e alérgicos (ROSENKRANTZ, 1998). Jubb et al. (1993) relatam que a associação do CGE com o vírus da leucemia felina não está comprovada.

O diagnóstico diferencial deve considerar os granulomas infecciosos, as

neoplasias (WILLEMSE,1995), os granulomas fúngicos (MEDLEAU e HNILICA,2003) e úlceras associadas ao vírus da leucemia felina e traumas (SCOTT et al.,1996). Entre as neoplasias, destaca-se o carcinoma das células escamosas, o mastocitoma e o linfoma (STURGESS, 2001).

TRATAMENTO

A investigação da causa do problema, em função da busca do tratamento apropriado é essencial, para que não ocorram recidivas. Para a obtenção do diagnóstico etiológico, as provas adequadas deverão ser realizadas: quando se tratar de dermatite alérgica à picada de pulgas, estas deverão ser eliminadas; se a causa das lesões for intolerância alimentar, uma dieta hipoalergênica deverá ser instituída e, finalmente, se a causa do problema é dermatite atópica, a imunoterapia específica será indicada, sendo sempre necessário o tratamento sintomático, tanto nas formas idiopáticas como nas de causa indeterminada (MASON e BURTON, 1999).

Para Grace (2004), a administração de glicocorticóides sistêmicos é o tratamento mais comumente utilizado para todas as formas do complexo granuloma eosinofílico. Os gatos possuem menor número de receptores para glicocorticóides do que os cães, demonstrando menos complicações e maior tolerância a doses altas de esteróides (LOPEZ et al.,2004; PAPICH, 2004). O acetato de metilprednisolona, na dose de 4mg/kg por via subcutânea, com intervalo de várias semanas, é geralmente a terapia mais eficaz (GRACE, 2004) ou, ainda, a triamcinolona na dose de 5mg/kg, também de aplicação subcutânea (LÓPEZ et al., 1998). A prednisona ou prednisolona, por via oral, uma vez ao dia, na dose de quatro a cinco mg/Kg também pode ser indicada (GRACE, 2004), bem como o uso de dexametasona a 0,4 mg/Kg ou a triamcinolona a 0,8 mg/Kg a cada 24 horas (STARNES, 2003). WERNER (2003) também recomenda o uso de dexametasona ou triamcinolona, porém em dosagens menores. O uso de dois anti-histamínicos, a clorfeniramina (2 a 4 mg/Kg a cada 12 horas, via oral) ou o cloridrato de hidroxizina (10mg/Kg a cada 12 horas, via oral), é indicado por Rosenkrantz (1998). Ocasionalmente, ocorre a melhora ou mesmo a remissão completa das lesões após a utilização da antibioticoterapia sendo, portanto, recomendada a tentativa clínica quando houverem evidências citológica ou histopatológica de pioderma, sendo a doxiciclina, cefadroxil, amoxicilina-clavulanato e enrofloxacina as opções indicadas (MASON e BURTON, 1999; GRACE, 2004; LOIZA e TONELLI, 2004). Algumas lesões resistentes aos corticóides têm respondido a tratamentos com sulfadiazina-trimetopirima ou imunomoduladores como o levamisol (ROSENKRANTZ, 1993; ROMÁN, 1999), clorambucil, tiabendazole e alfa-interferon (STARNES et al.,2003). Nelson e Couto (2001) observam que existem poucos dados indicando que o levamisole possa ser útil. Em relação à utilização de alfa-interferon, Grace (2004) e Lopez (2004) informam que parece ser eficaz em alguns casos, embora Werner (2003) contraponha afirmando que seu sucesso é limitado, mas que não possui efeitos colaterais e não exige

monitorização específica durante o tratamento. Compostos progestacionais, como acetato de megestrol foram utilizados com sucesso; no entanto, essas drogas não são recomendadas devido aos seus efeitos colaterais adversos (STARNEs, 2003; NELSON e COUTO, 2001). Nos casos em que a utilização de outros medicamentos não seja possível, o acetato de megestrol deverá ser seguido pelo uso de corticóides (GRACE, 2004). Produtos contendo ácidos graxos omega-3 e ômega-6 são citados como eficazes (MULLER e KIRK, 1996; STARNEs, 2003; MUNDO ANIMAL, 2004) sendo que, quando utilizados em associação com corticóides, reduzem as doses desses medicamentos (LOIZA e TONELLI, 2002). A utilização de ciclosporina tem obtido êxito nos casos em que os tratamentos com corticóides não tiveram sucesso (MASON e BURTON, 1999), mas apresenta efeitos colaterais e seu custo torna o tratamento muito oneroso (BEALE, 2004). O uso de clorambucil associado a corticóides tem se mostrado eficaz nos casos de granulomas eosinofílicos severos ou recalcitrantes (MASON e BURTON, 1999; LOPEZ, 2004), porém deve-se levar em conta os efeitos tóxicos do clorambucil (BOOTH e McDONALD, 1992).

A criocirurgia com nitrogênio líquido é muito eficaz no tratamento da úlcera eosinofílica (WILLEMSE, 1995; LAGARDE, 2004). Em casos isolados, pode também ser realizada a retirada cirúrgica ou a terapia com radiação, bem como a laserterapia e a crioterapia (ROSENKRANTZ, 1998; KUNKLE, 1995). A ressecção cirúrgica, ou a destruição criocirúrgica proporcionam os resultados menos aceitáveis em termos estéticos (HARVEY, 1998).

CONCLUSÃO

O complexo granuloma eosinofílico dos felinos é um grande desafio para os clínicos de felinos, pois mesmo com os recentes avanços na dermatologia veterinária, continua sendo uma síndrome pouco conhecida, na qual ocorrem muitas falhas terapêuticas. Não se trata de uma doença específica e nem de um diagnóstico, mas sim de um padrão de manifestação de lesões que afetam a pele e a cavidade bucal, estando estas relacionadas com múltiplas causas. Tem-se procurado diferentes alternativas para o tratamento mas, até o momento, não tem sido possível obter-se um padrão terapêutico eficaz para o combate à essa síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BEALE, K. *Ciclosporina: Nova Droga Para Dermatite Atópica*. The North American Veterinary Conference, 2004.
- BOOTH, N. H. & McDONALD, L. E. *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*. São Paulo: Guanabara Koogan, 1992.

CARLTON, W. & MACGAVIN, M. D. *Special Veterinary Pathology*. 2ed. EUA: Mosby, 1995.

FONDATI, A. *Feline Eosinophilic Skin Diseases*. Disponível em: <<http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx:CID=WSAVA2002&PID=2544&Category=410>> Acesso em 12 de maio de 2004.

GRACE, S. F. Complexo Granuloma Eosinofílico. In: NORSWORTHY, G. et al. *O paciente felino*. São Paulo: Manole, 2004, cap.54, p. 232-235.

HARVEY, C. E. Cavidade Oral – língua, lábios, bochechas, faringe e glândulas salivares. In: SLATTER, D. *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. v.22. São Paulo: Manole, 1998, p.628.

HNILICA, K. A. *Feline Management irritation*. The North American Veterinary Conference, 2004.

JONES, T. C. et al. *Veterinary Pathology*. 6ed. Lippincott: Williams & Wilkins, 1997.

KUNKLE, G. A. Trastornos de la piel. In: WILLS, J. & WOLF, A. *Manual de Medicina Felina*. Zaragoza: Editorial Acribia, 1995. p.378-379-395.

LAGARDE, R. *Criocirurgia*. Disponível em: <<http://lagarde.conciencianimal.org/lagarde/criocirurgia.htm>> Acesso em 13 de junho de 2004.

LOIZA, M. & TONELLI, E. Complexo granuloma eosinofílico. In: MINOVICH, F. G; PALUTTI, A. ROSSANO, M. J. *Libro de Medicina Felina Práctica*. Paris: Aniwa, 2002.

LÓPEZ, J. R. *Otras novedades en terapêutica dermatológica de pequeños animales*. Disponível em <http://www.geocities.com/CollegePark/Field/5413/trasnov.htm> Acesso em 13 de junho de 2004.

MASON, K. & BURTON, G. Complejo granuloma eosinofílico. In: GUA-GUÈRE, E. & PRÉLAUD, P. *Guia Práctica de Dermatología Felina*. Merial, 1999, p.12.1-12.9.

MEDLEAU, L & HNILICA, K. A. *Dermatologia de pequenos animais: Atlas Colorido e Guia Terapêutico*. São Paulo: Roca, 2003, p. 252-256.

MULLER, G. H. & KIRK, R. W. *Dermatologia de Pequenos Animais*. 5 ed. Rio de Janeiro: Interlivros, 1996, p. 864-870.

MUNDO ANIMAL. *Megaderm ácidos graxos essenciais*. Disponível em: www.mundoanimal.vet.br. Acesso: 02 ago.2004.

NELSON, R. & COUTO, C. G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, p. 324.

PAPICH, M. G. *The Feline-Friendly Pharmacy: Avoiding Problems With Drugs in Cats*. The North American Veterinary Conference, 2004.

REY, M. D. *Eosinophilic granuloma complex*. Disponível <<http://www.skinvet.com/diseasedetail.asp?index=10>> Acesso em 28 de abril de 2004.

ROMÁN, F. S. *Atlas de Odontologia de pequenos animais*. São Paulo: Manole, 1999, p.134-141.

ROSENKRANTZ, W. S. Granuloma eosinofílico. In: AUGUST, J.R. *Consultas em Medicina Interna Felina*. Buenos Aires. Argentina: Inter-médica, 1993. p.131-134.

ROSENKRANTZ, W. S. Dermatite Miliar e Complexo do Granuloma Eosinofílico. In: BIRCHARD, S. J. & SHERDING, R. G. *Manual Saunders-Clínica de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 1998. p.387-390.

SAÚL, M. G. *Complejo granuloma eosinofílico felino*. Disponível <<http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=print&id-revista=4&id-seccion=10>> Acesso em 14 de junho de 2004.

STARNES, T. et al. *Feline Eosinophilic Granuloma Complex: An Overview*. Disponível <<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Starnes/>> Acesso em 12 de março de 2004.

STURGESS, C. P. Doenças do Trato Alimentar. In: DUNN, John K. *Tratado de Medicina de Pequenos Animais*. São Paulo: Roca, 2001.p 381.

WERNER, A. H. Complexo Granuloma eosinofílico. In: TILLEY, L.P & SMITHJR, FW.K. *Consulta Veterinária em 5 minutos. Espécie Canina e Felina*. 2ªed. São Paulo: Manole, 2003, p.662-663.

WILKINSON, G. & HARVEY, R. G. *Atlas Colorido de Dermatologia dos Pequenos Animais. Guia para o diagnóstico*. 2 ed. São Paulo: Manole, 1996, p.279-281.

WILLEMSE, T. *Dermatologia Clínica de Cães e Gatos: Guia para o Diagnóstico e Terapêutica*. São Paulo: Manole, 1995, p.127-129.