

# **Dimetilsulfóxido (DMSO)**

**Geraldo Eleno Silveira Alves**

## **Índice**

### **Introdução**

### **Histórico**

### **Particularidades**

### **Propriedades**

### **Indicações**

### **Vias de administração**

### **Segurança**

### **Toxicidade**

### **Efeitos colaterais**

### **Contra indicações**

### **Bibliografia**

## **Introdução**

Rotineiramente o hipiatra está diante do desafio clínico representado por lesões de origem traumática acompanhadas de, tendência à alguma reatividade orgânica ou, reação já exuberante. Colabora com o entendimento dessa realidade considerar que, o porte, a atividade e a utilidade físicas são fatores envolvidos na maior incidência de traumas nos eqüinos, que entre as espécies domésticas essa é organicamente a mais reativa, justificando inclusive sua utilidade à produção de certos imunoterápicos.

Em relação à inflamação e ao reparo, de um modo geral o eqüino é tão reativo que essa particularidade o torna altamente susceptível à ultrapassar, com rapidez e vigor, os limites da fisiologia, entrando em patologia. Em outras palavras, nos eqüinos é comum a reação inflamatória e o reparo tornarem-se exuberantes, o que não é desejável quase que na totalidade dos casos. Por outro lado, sem a inflamação e o reparo não haveria cura. Dessa forma, a pericia clínica concentra-se no controle terapêutico dessas reações, de modo a salvaguardar e garantir a fisiologia, prevenindo ou combatendo a patologia (inflamação e reparo intensos). Diante desse contexto, o clínico quase sempre tem que lançar mão de medidas decisivas, administrando altas doses de drogas, associação de drogas ou drogas de elevada potência, como é o caso do dimetilsulfóxido (DMSO).

A prescrição correta de DMSO requer conhecimento pormenorizado sobre suas implicações médicas (Brayton, 1986). O objetivo deste trabalho é reunir e disponibilizar informações presentes na literatura, de modo a colaborar com o clínico impossibilitado ainda, de acessar a literatura mais específica e abrangente.

## **Histórico**

Entre 1866 e 1867, na Alemanha (Stone, 1993), o químico de nacionalidade russa Alexander Saytzeff (Brayton, 1986) sintetizou o dimetilsulfóxido (DMSO), descrevendo sua notável capacidade solvente a qual foi industrialmente utilizada a partir da década de quarenta, permanecendo como utilidade única até o final de 1959, início de 1960, quando a droga foi introduzida como medicinal (Briton, 1982; Brayton, 1986).

Há alguns anos na clínica eqüina, o modismo terapêutico com DMSO seguiu a mesma rota das demais drogas. Houve a euforia de uso indiscriminado, em muitos casos, sem critérios e conhecimentos fundamentais próprios. Embora haja necessidade de mais pesquisas e divulgações, além das já realizadas, atualmente a droga ocupa seu lugar no arsenal terapêutico, sendo comercialmente encontrada sob as formas de gel e solução (Rose & Hudgson, 1993).

## **Particularidades**

O DMSO é um composto químico orgânico de fórmula  $C_2H_6SO$  (Rosenbaum, 1965), peso molecular 78 (Carpenter, 1994) e temperatura de congelamento  $18,5^{\circ}C$  (Brayton, 1986). A elevada capacidade higroscópica decorre da sua intensa afinidade pelo hidrogênio, formando pontes mais fortes que às formadas entre moléculas de água. Isso faz com que o DMSO puro passe rapidamente para a concentração entre 66-67% se for deixado exposto ao ar ambiente (Brayton, 1986), razão porque deve ser mantido em frasco hermeticamente fechado (Alsup & DeBowes, 1984). Uma reação exotérmica é verificada quando o DMSO administrado topicamente reage com a água do ar e dos tecidos (Brayton, 1986). Essa particularidade química tem relação com várias propriedades da droga e com sua capacidade solvente, em particular sobre o acrílico e o poliuretano (Rosenbaum 1965), exigindo assim cuidados para não reagir com bandagens, paramentos e equipamentos confeccionados com esses materiais. É um subproduto da fábrica de papel (Rosenbaum, 1965; Adamson, 1966; Briton, 1982; Brayton, 1986). Na Europa é obtido a partir do carvão e do petróleo (Briton, 1982). A sua extrema capacidade de penetração e difusão há muito é motivo, de sua inclusão como veículo componente de defensivos agrícolas (Rosenbaum, 1965).

## **Propriedades**

Já foram verificadas acima de trinta propriedades farmacológicas e terapêuticas do DMSO as quais resultam da sua capacidade de interagir ou combinar com ácidos nucleicos, carboidratos, lipídeos, proteínas e muitas drogas sem alterar de forma irreversível a configuração molecular (Sojka et al. 1990). Essas propriedades garantem seu reconhecimento como droga das mais versáteis já conhecida na medicina eqüina. Por outro lado, desde que foi introduzido como medicamento, o DMSO tem gerado polêmica no meio científico, dividindo opiniões, uma vez que a sua avaliação exata torna-se extremamente difícil pelas inúmeras e complexas variáveis envolvidas. Assim sendo a maioria das

administrações de DMSO, pelos hipiatras, não se respalda em resultados cientificamente comprovados e, por sua vez nas recomendações do fabricante. Independente desse fato, o emprego da droga na medicina eqüina tem aumentado de acordo com a sua versatilidade, refletindo a sua importância.

**Penetração e difusão** - A particular habilidade em transpor a pele íntegra, difundindo-se em todos os tecidos e fluídos orgânicos faz do DMSO uma arma poderosa, freqüentemente útil no tratamento de lesões localizadas em tecidos densos ou de difícil acesso.

**Carreadora** - Devido a intensa capacidade de penetração, muitas substâncias quando associadas ao DMSO podem ser carreadas através das membranas (Brayton, 1986; Blythe et al.1986; Rose & Hodgson, 1993; Rand-Luby et al. 1996). Essa propriedade tem sido utilizada quando as lesões se localizam em tecidos que apresentam dificuldade à penetração e difusão medicamentosa, como também em casos de pneumonias abscedantes.

**Potencializadora** - A propriedade anterior pode ter relações com essa. Ambas devem ser considerada criteriosamente pelo clínico, antes de administrar a droga, já que podem ser altamente benéficas (Blythe et al.1986; Rose & Hodgson, 1993) ou maléficas quando o eqüino já está sob efeito de drogas ou dosagens limites, devendo ser ressaltado os anestésicos gerais, os revulsivos cáusticos (Brayton, 1986), os anticolinestésicos (Stone, 1993), etc.

**Remoção de radicais livres de oxigênio (RLO)** - Como parte do complexo bioquímico da inflamação os RLO ocupam posição de destaque na fisiopatologia da injúria de reperfusão. O DMSO tem propriedade neutralizar a ação lesiva dos radicais hidroxil (Arden et al. 1989; Soyka 1990; Mackay, 1992; Rose & Hodgson, 1993; Speirs, 1994), por isso é benéfico a todo tecido sob isquemia ainda com possibilidade vital, em particular do trato gastroentérico onde os RLO produzem aumento da permeabilidade, ulcerações e necrose epitelial (Soyka 1990). A administração de DMSO IV em eqüinos antes da reperfusão intestinal, impediu a redução da resistência vascular mas não influenciou no consumo de oxigênio e na perda de potássio (Arden et al. 1989).

**Imunomoduladora** - Além de inibir a quimiotaxia de polimorfonucleares (PMN) no espaço pleural, amplia a disponibilidade de receptores na membrana celular, facilitando a interação de antígenos (Soyka 1990).

**Antiinflamatória** - A partir da década de sessenta essa propriedade tem sido considerada miraculosa e vastamente conhecida (Blythe, 1986; Brayton, 1986), resultando de mecanismos múltiplos (Alsup & DeBowes, 1984; Soyka 1990), entre os quais são citados: o antagonismo das substâncias originadas da cascata do ácido aracdônico (Stone, 1993) e do fator de agregação plaquetária (Brayton, 1986), inibição da infiltração de PMN (Alsup, 1984; Soyka, 1990; Rose & Hodgson, 1993), remoção dos RLO produzidos pelos neutrófilos, (Blythe et al.1986; Soyka, 1990; Henry, 1992; Parks, 1995; Mackay, 1996; Murray, 1996) os quais estão envolvidos na evolução do distúrbio circulatório a caminho da necrose. Apesar dos vários mecanismos citados, o DMSO é mais eficaz na inflamação aguda (Rose & Hodgson, 1993).

**Vasodilatadora** - É resultante da ação histaminogênica (Brayton, 1986; Stone, 1993) e anticolinesterásica (Brayton, 1986) somada à vasodilatação no leito capilar subdermal e a desagregação plaquetária que resultam em importante proteção contra lesão isquêmica (Brayton, 1986; Rand-Luby et al. 1996), sendo reconhecida como importante na garantia de enxertos.

**Diurética** - Essa propriedade pode compor o mecanismo pelo qual a droga reverte anomalias neurológicas decorrentes de traumatismos cranianos, sem serem observadas alterações eletrolíticas (Blythe et al.1986; Soyka 1990) em pacientes normovolêmicos.

**Analgésica** - Deve-se indiretamente à propriedade antiinflamatória, e diretamente ao bloqueio químico da fibra C em nervos aferentes periféricos (Stone, 1993) além da ação central análoga a morfina (Rosenbaum 1965; Wood & Wood, 1975; Haigler & Spring, 1983; Brayton, 1986). Por outro lado, essa ação central é postulada não envolver receptores opióides (Brayton, 1986).

**Miorrelaxante** - Associado a efeitos tranqüilizante e sedativo, tem sido observado em várias espécies (Rosenbaum, 1965; Brayton, 1986; Stone, 1993). Essa propriedade sem dúvida decorre principalmente do conforto resultante das outras propriedades, ou seja, antiinflamatória e analgésica.

**Antimicrobiana** - Tem sido documentada por vários pesquisadores (Alsup & DeBowes, 1984; Stone, 1993; Rose & Hodgson, 1993).

**Citoprotetora** - (Koterba et al. 1990) Sua capacidade foi considerada superior ao do glicerol para preservar eritrócitos e espermatozóides (Brayton, 1986).

## Indicações

A diversidade de mecanismos de ação, as várias propriedades, a elevada segurança e a baixa toxicidade são responsáveis pela indicação do DMSO em muitas situações clínicas, ficando na responsabilidade do Médico Veterinário o conhecimento, pormenorizado, necessário à correta e conveniente administração da droga. Deve ser ressaltado que, a versatilidade própria do DMSO tem criado divergência de opiniões quanto a eficácia em algumas situações. É comum a expectativa de eficácia ser frustrante, se o clínico desconsidera os fatores individuais, o estágio da afecção e tipo de lesão presentes.

**Lesões Músculoesqueléticas:** (Rose & Hodgson, 1993).

- **Traumatismos crâneoencefálicos e na coluna vertebral** - (Koterba et al. 1990; Soyka, 1990; Rose & Hodgson, 1993; Welsch, 1993) - Pacientes com aumento da pressão intracraniana, devido ao distúrbio circulatório, apresentando sintomas neurológicos, demandam atendimento de urgência. Nesses pacientes a eficácia do DMSO por via IV foi superior a do manitol (Stone, 1993) e da furosemida (Blythe et al. 1986).

- **Doença articular degenerativa (DAD)** - Além de outras, a propriedade de inibir a despolarização dos glicosaminoglicanos pelos radicais livres, faz com que o DMSO tenha indicação na DAD (Speirs, 1994).

- **Artrite séptica** - 4-5 litros de solução a 20% de DMSO vem sendo utilizados para lavagens articulares (Rose & Hodgson, 1993). A droga ajuda a reduzir a população de germes. Sobre isso soma-se a propriedade antiinflamatória a qual minimiza a presença de PMN e conseqüentemente de RLO, evitando assim que esses despolimerizem o ácido hialurônico (Soyka 1990).

- **Miosite e Tendinite** - (Bramlage, 1992; Speirs, 1994) O efeito do DMSO é mais expressivo nas inflamações agudas porque sua particularidade hidrofílica se manifesta mais intensamente onde há maior presença de água.

**Pré-operatório:** Pela importância equivalente aos que o seguem, esse período deve ser bem avaliado e manejado para minimizar riscos ao êxito cirúrgico. Excetuando-se os casos de extrema urgência, é imperativo que o paciente esteja preparado para a intervenção. Nesse contexto, o DMSO apresenta as vantagens relacionadas as suas propriedades, em

particular nos casos onde a inflamação aguda evolutiva ou já plena, se apresenta como inconveniente cirúrgico imediato.

- **Endotoxemia e Choque** - As evidências benéficas do DMSO em quadros de choque endotoxêmico decorrem principalmente da remoção de RLO, envolvidos na injúria de reperfusão além da interação com os eicosanóides (Soyka 1990; Mackay, 1992; Stone, 1993; Parks, 1995). Apesar da falta de estudos controlados, a solução a 10% de DMSO em dose baixa (0,1g/kg) a cada 6 ou 12 horas, tem sido usada em pacientes com endotoxemia decorrente de obstruções estrangulativas (Clark, 1992; Rose & Hodgson, 1993).

**Trans-operatório:** A possibilidade de agravar a endotoxemia em curso, por aumento da absorção, é polêmica e paradoxal visto que o DMSO tem ação contra diversas endotoxinas (Soyka 1990; Clark, 1992; Mackay, 1992; Rose & Hodgson, 1993; Stone, 1993; Parks, 1995). Além disso essa possibilidade seria insuficiente para superar as várias vantagens da droga no controle de processos inflamatórios agudos. Diante dessa credibilidade, muitos cirurgiões de diversos países administram DMSO por vias intravenosa ou intraperitoneal, principalmente em equinos portadores de abdome agudo, com ou sem distúrbios circulatórios entéricos.

#### **Pós-operatório:**

- **Cirurgias abdominais** - O DMSO a 10% em doses até 1,0g/kg/IV de 12/12h durante três dias, tem sido administrado principalmente se durante a cirurgia observa-se, pressão arterial inferior a 70mmHg, insuficiência circulatória reversível devido a isquemia, presença de congestão e edema, necessidade maior de manipulação de serosas levando a petéquias e sufusões. Nesses casos a droga auxilia na prevenção de laminite e aderências e controle da peritonite (Brayton, 1986; Rose & Hodgson, 1993), combatendo a endotoxemia (Soyka 1990; MacKay, 1992; Parks, 1995).

- **Miopatias e neuropraxias pós-anestésicas** - Em muitos casos a aplicação tópica é eficaz (Soyka 1990; Snow & Valberg, 1994).

- **Exertos de pele** - A aplicação tópica de DMSO aumenta o êxito cirúrgico (Stone, 1993; Carpenter et al. 1994; Rand-Luby et al. 1996).

**Outras:** O DMSO também tem sido indicado em casos de encefalites virais e bacterianas, Herpes virus I, mielite devido a protozoários, anóxia e distúrbio cerebral em potros mal ajustados (Palmer et al. 1984; Blythe et al.1986; Koterba et al. 1990; Soyka, 1990; Rose & Hodgson, 1993), bem como em casos de fibrose parcial uterina sem infecção uma vez que a droga induz mudanças no colágeno (Van Camp, 1993).

#### **Vias de administração**

**Tópica** - Foi a primeira via descrita e oficialmente autorizada, com a finalidade antiinflamatória em distúrbios musculoesqueléticos (Alsup, 1984; Koterba et al. 1990; Soyka 1990). Concentrações elevadas, 60-90%, podem ser administradas por essa via sem intolerância pela maioria dos pacientes (Rosenbaum, 1965).

**Oral** - Permite concentrações séricas iguais a via IV(Rosenbaum, 1965; Soyka,1990; Bramlage, 1992).

**Auditiva** - A associação de DMSO e antibióticos tem sido satisfatória no tratamento local de otites crônicas (Brayton, 1986; Blythe et al.1986; Stone, 1993).

**Ocular** - Tem sido indicado em casos de lesões traumáticas que resultam em aumento do globo ocular (Stone, 1993).

**Intravenosa** - (Rosenbaum, 1965; Alsup, 1984; Blythe et al.1986; Appell et al. 1992; Stone, 1993; Carpenter et al. 1994). É a segunda via mais utilizada na prática. Sua recomendação em equinos já é oficial em vários países, assim como a tópica e a oral.

**Intramuscular** - Falta comprovação científica sobre alguma vantagem da administração de DMSO por essa via, razão pela qual ela é contestada, muito embora alguns veterinários vem utilizando-a em potros acometidos por *Rodococcus*.

**Intraarticular** - (Soyka 1990; Rose & Hodgson, 1993) Essa via é justificada pelos diversos mecanismos de ação antiinflamatória e outras propriedades da droga, destacando-se a antibacteriana e a proteção estrutural sobre o ácido hialurônico.

**Intraperitoneal** - (Rosenbaum, 1965; Alsup, 1984; Alves, 1997) Os benefícios inquestionáveis do DMSO por essa via, ainda que, sem comprovação científica exclusiva, tem sido verificados e suficientes para convencer os cirurgiões que administram a droga oportunamente.

**Intrauretral** - Quando associado a lidocaína, verificou-se redução do edema, do espasmo e da dor, decorrente da passagem de sonda em pacientes com urolitíase (Stone, 1993).

**Intravesical** - Para tratamento da cistite intersticial em humanos a droga foi aprovada no estado do Oregon USA (Brayton, 1986; Stone, 1993; Rand-Luby et al. 1996).

## Segurança

A concentração de 10% em soro fisiológico é segura para ser administrada rapidamente por via IV. Concentrações maiores devem ser administradas lentamente.

As dosagens de 0,1 a 4,0 g/kg que tem sido sugeridas, foram baseadas nas DL50 já conhecidas para o cão e o gato, 2,5 e 4,0g/kg respectivamente (Stone, 1993). A farmacocinética do DMSO em equinos, nas doses de 0,1 e 1,0g/kg IV, mostrou que o tempo de vida média da droga no plasma é de  $9,8 \pm 2,2$  e  $8,6 \pm 0,3$  horas respectivamente. Esses dados indicam que a droga deve ser administrada duas vezes ao dia (Blythe et al.1986). A concentração, a dosagem e o intervalo entre as aplicações são alguns dos parâmetros que o clínico deve adequar, em função do diagnóstico, do estágio da afecção e do tipo de lesão. Caso contrário a eficácia da droga poderá se expressar aquém da sua plenitude ou mesmo não se expressar. O DMSO é uma droga segura e bem tolerada (Carpenter et al. 1994; Rand-Luby et al. 1996).

## Toxicidade

Ao contrário do que foi inicialmente divulgado, a toxicidade do DMSO é reconhecidamente baixa (Brayton, 1986; Soyka, 1990; Rose & Hodgson, 1993; Stone, 1993). Mesmo diante dos efeitos colaterais, quando existe impropriedade na indicação, na concentração, na dosagem ou na velocidade de administração, não se observou anemia nem insuficiência renal (Appell et al. 1992). A dimetil sulfona e o sulfato de dimetila são os principais produtos da degradação (Hucker et al.1967; Thews et al.1975) A excreção principal é por via urinária embora a via respiratória, participando com menos de 3% (Brayton, 1986) parece, pelo odor, ser a principal.

## Efeitos colaterais

**Odor** - É comparado ao de alho e resulta da eliminação via respiratória dos produtos de degradação do DMSO (Rosenbaum, 1965; Brayton, 1986). Esse odor permanece por aproximadamente 48h após a administração da droga.

**Hemólise** - Ocorrerá se forem administradas, por via IV, concentrações acima de 20 % (Alsup & DeBowes, 1984; Stone, 1993), ou se a solução a 20% for administrada rapidamente por essa via (Blythe et al.1986; Appell et al. 1992; Henry 1992; Rose & Hodgson, 1993; Rand-Luby et al. 1996).

**Hemoglobinúria** - É transitória não alterando significativamente o hematócrito. Concentrações de DMSO acima de 20% em doses acima de 1,0g/kg/IV, causam hemólise com hemoglobinúria a qual pode determinar nefrotoxicidade, que, não deve ser considerada como efeito colateral da droga já que essa, inclusive, está indicado na isuficiência renal isquêmica (Blythe et al.1986; Koterba et al. 1990).

**Cólica, diarreia e tremores musculares** (Blythe et al.1986; Appell et al. 1992) - Podem ocorrer principalmente quando a concentração, a dosagem e a velocidade de infusão IV forem indevidas, a ponto de intensificar a leve propriedade anticolinesterásica do DMSO. Diante dessa possibilidade o clínico deve ser cuidadoso quando o equino for portador de cólica espasmódica. Por outro lado a droga tem sido indicada em casos de diarreia por Salmonella (Rose & Hodgson, 1993).

**Teratogênese** (Alsup & DeBowes, 1984) - Esse efeito em mamíferos é considerado baixo mas fundamentou a proibição da droga em gestantes, por parte do FDA/USA (Brayton, 1986).

**Reações cutâneas** - Podem ocorrer nas diversas espécies, variando de eritema discreto a dermatite descamativa, na dependência individual, regional e da posologia. Tais reações são devidas à reação exotérmica decorrente da liberação de histamina (Rose & Hodgson, 1993) por degranulação de mastócitos (Brayton, 1986).

**Alteração de lentes oculares** - Já foi verificada em cães e coelhos (Gordon & Kleberger,1968; Brayton, 1986) submetidos ao uso crônico de DMSO. Equinos recebendo 0,6g/kg/dia durante dois meses tiveram uma discreta mudança na refração ocular (Blythe et al.1986). No homem não foi possível verificar qualquer alteração (Gordon & Kleberger,1968; Brayton, 1986; Rand-Luby et al. 1996).

## Contra indicações

**Desidratação** - O DMSO não deve ser administrado a pacientes em desidratação dinâmica, com risco de atingir o grau severo(Mackay, 1992). Salvo os casos sob efetiva monitoração, estando o clínico com domínio pleno do estado clínico e em condições de reverter uma possível descompensação.

**Anticolinesterásicos** - Antes de administrar DMSO deve-se ter certeza de que o paciente não foi tratado com drogas que agem por esse mecanismo. Algum antiparasitário por exemplo.

**Enterite e colite infecciosa** - Com base em algumas de suas propriedades e, talvez, em resultados insatisfatórios, já foi levantada a hipótese de que o DMSO pode aumentar a

absorção de toxinas através da mucosa lesada. Evidentemente essa hipótese não pode ser refutada ou aceita, enquanto não for testada cientificamente e confrontada com as razões que fundamentaram as indicações da mesma droga em pacientes portadores de endotoxemia (Soyka 1990; Clark, 1992; Mackay, 1992; Rose & Hodgson, 1993; Stone, 1993; Parks, 1995) e diarreia por Salmonella (Rose & Hodgson, 1993).

**Reações anafiláticas** - Devido a sua ação histaminogênica, o DMSO não deve ser administrado a pacientes portadores de reações anafilactóides importantes, decorrentes de ofidismo, ataque de abelhas, intoxicação alimentar, etc.

**Mastocitoma** - Evidências indicam que o DMSO não é cancerígeno, podendo até ter valor na terapia do câncer (Brayton, 1986), exceto em caso de mastocitoma em que a droga pode induzir histaminemia fatal devido a degranulação de mastócitos.

## **Bibliografia**

ADAMSON, J. E., HORTON, C. E., CRAWFORD, H. H., AYERS JR., W. T. The effects of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap: a preliminary report. *Plast. Reconst. Surg.* v. 37, p. 105-110, 1966.

ALSUP, E. M., DeBOWES, R. M. Dimethyl sulfoxide. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* v. 185, p. 1011-1014, 1984.

ALVES, G. E. S. Tratamento da peritonite experimental em eqüinos com a associação de dimetilsulfóxido, heparina e enrofloxacina: estudo clínico, cirúrgico e da patologia. Belo Horizonte: UFMG, Escola de Veterinária. 1997, 180p. Tese (Doutorado).

APPELL, L. H., BLYTHE, L. L., LASSEN, E. D., CRAIG, A. M., Adverse effects of rapid intravenous DMSO administration on horses. *J. Equine. Vet. Sc.* v. 12, p. 215-218, 1992.

ARDEN, W. A., STICK, J. A., PARKS, A. H., CHOU, C. C., SLOCOMBE, R. F. Effects of ischemia and dimethyl sulfoxide on equine jejunal vascular resistance, oxygen consumption, intraluminal pressure, and potassium loss. *Am. J. Vet. Res.* v. 50, p. 380-387, 1989.

BLYTHE, L. L., CRAIG, A. M., APPELL, L. H., LASSEN, E. D. Intravenous use of dimethyl sulfoxide (DMSO) in horses: clinical and physiologic effects. *Proceed Annual Conv. Assoc. Equine Pract.* v. 32, p. 441-446, 1986.

BLYTHE, L. L., CRAIG, A. M., CHRISTENSEN, J. M., APPELL, L. H., SLIZESKI, M. L. Pharmacokinetic disposition of dimethyl sulfoxide administered intravenously to horses. *Am. J. Vet. Res.* v. 47, p. 1739-1743, 1986.

BRAYTON, C. F. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Vet.* v. 76-90, 1986.

BRAMLAGE, L. R. Medical treatment of tendinitis. In: ROBINSON, N. E. *Current therapy in equine medicine*. 3. Philadelphia: Saunders. 1992, p. 147.

BROWN, J. H. Dimethyl sulfoxide (DMSO): A unique therapeutic entite. *Space Envirom. Med.* v. 53, p. 82- 88, 1982.

CARPENTER, R. J., ANGEL, M. F., MORGAN, R. F. Dimethyl sulfoxide increases the survival of primarily ischemic island skin flaps. *Otolaring. Head Neck Surg.* v. 110, p. 228-231, 1994.



- CLARK, E.S. Pharmacologic management of colic. In: ROBINSON, N.E. Current therapy in equine medicine. 3. Philadelphia: Saunders. 1992, p.204.
- COTRAN, R.S., KUMAR, V., ROBBINS, S.L. Inflamação e reparo. In: \_\_\_\_ Patologia estrutural e funcional. 5oed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1996, p.45-83.
- GORDON, D.M., KLEBERGER, K.E. The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on animal and human eyes. Arch Ophthal. v. 79, p.423-427, 1968.
- HAIGLER, H.J., SPRING, D.D. Comparison of the effects of dimethyl sulfoxide and morphine. Ann. N.Y. Acad. Sci. v.411, p.19-27, 1983.
- HENRY, M.M. Hemolytic anemia. In: ROBINSON, N.E. Current therapy in equine medicine. 3. Philadelphia: Saunders. 1992, p.501.
- HUCKER, H.B., MILLER, J.K., HORCHBERT, A. et al. Studies in the absorption, excretion and metabolism of dimethyl sulfoxide (DMSO) in man. J. Pharmacol. Exp. Therap. v.155, p.309-319, 1967.
- KOTERBA, A.M., DRUMOND, W.H., KOSCH, P.C. Equine clinical neonatology. Malvern: Lea & Febiger. 1990, 846p.
- MACKAY, R.J. Endotoxemia. In: SMITH, B.P. Large animal internal medicine. 2oed. St. Louis: Mosby. 1996, p.733-742.
- MACKAY, R.J. Endotoxemia. In: ROBINSON, N.E. Current therapy in equine medicine. 3. Philadelphia: Saunders. 1992, p.501.
- MURRAY, M.J. Disorders of the large intestine. In: SMITH, B.P. Large animal internal medicine. 2oed. St. Louis: Mosby. 1996, p.723-732.
- PALMER, A.C., LEADON, D.P., ROSSDALE, P.D. JEFFCOTT, L.B. Intracranial haemorrhage in pre-viable, premature and full term foals. Equine Vet. J. v.16, p.383-389, 1984.
- PARKS, A.H. Postoperative management of horses with colic. In: CICLO INTERNACIONAL DE CÓLICA EQUINA, II, 1995, Jaboticabal. Anais... Jaboticabal: FCAV-UNESP, 1995. p.51-53.
- RAND-LUBY, L., POMMIER, R.F., WILLIAMS, S.T. et al. Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide. Ann. Surg. v.224, n.4, p.583-590, 1996.
- ROSE, R.J., HODGSON, D.R. Manual of equine practice. Philadelphia: Saunders.1993, 532p.
- ROSENBAUM, E.E., HERSCHLER, R.J., JACOB, S.W. Dimethyl sulfoxide in musculoskeletal disorders. J. Am. Med. Assoc. v.192, p.309-313, 1965.
- SNOW, D.H., VALBERG, S.J. Muscle anatomy, physiology, and adaptation to exercise and training. In: HODGSON, D.R., ROSE, R. J. The athletic horse. Philadelphia: Saunders.1994, p.170.
- SOJKA, E.J., KIMMICK, S.V.B., CARISON, G.P. et al. Dimethyl sulfoxide update - New applications and dosing methods. Proceed. Am. Assoc. Equine Practit. v.36, p.683-690, 1990.
- SPEIRS, V.C. Lameness: approaches to therapy and rehabilitation. In: HODGSON, D.R., ROSE, R. J. The athletic horse. Philadelphia: Saunders.1994, p.343-369.

STONE,R.W. Clinical updates on the use of dimethyl sulfoxide. Canine Pract. v.18, p.16-19, 1993.

THEWS, J., SCHARRER, E., HARRE, W. et al. Metabolism and excretion of dimethyl sulfoxide in cats and calves after topical and parenteral applications. Ann. N.Y. Acad. Sci. v. 243, p.139, 1975.

VAN CAMP, S. D. Uterine abnormalities. In: McKINNON, A.O. Equine reproduction. Malvern:Lea & Febiger.1993, p.393.

WELSCH, B.B. The neurologic sistem. In: McKINNON, A.O. Equine reproduction. Malvern:Lea & Febiger.1993, p.1019.

WOOD, D.C., WOOD, J. Pharmacologie and biochemical considerations of dimetyl sulfoxide. Ann. N.Y. Acad. Sci. v.243, p.11-12, 1975.