

USOS E CONTROVÉRSIA DO DIMETIL SULFÓXIDO (DMSO):
NA UTILIZAÇÃO EM ANIMAIS.

USES AND CONTROVERSY OF DIMETHYL SULFOXIDE (DMSO):
USE IN ANIMALS.

¹STURION, D. J.; ¹STURION, M. A. T.; ¹STURION, T.T.; ¹STURION, A.L.T.; ¹SALIBA, R.
²BORDOLINI, S.L.S., ²MARTINS, E.L., ²RODRIGUES, G.B.; ²DA SILVA, J.M.

¹Professor do Curso de Medicina Veterinária "Roque Quagliato"/ FIO/FEMM
²Academico do Curso de Medicina Veterinária "Roque Quagliato"/ FIO/FEMM
³Médica Veterinária

RESUMO

O dimetil sulfóxido (DMSO) produto da indústria de madeira, esteve no uso como um solvente comercial desde 1953. É também um dos agentes farmacêuticos dos mais estudados, mas pouco compreendido de nosso meio. Temos hoje mais de 40.000 artigos publicados em revistas, que, fornecem forte evidência e uma ampla variedade de propriedades atribuídas a DMSO, sendo prescrito para uma variedade de tratamentos, incluindo a dor, a inflamação, o escleroderma, a cistite intersticial, a pressão intra-cranial elevada e artrites. Nos USA, o DMSO tem a aprovação pela FDA para uso como preservativo de órgãos para o transplante e para cistites intersticial. Caiu fora da linha de pesquisa e fora da tendência do discurso médico, conduzindo a algum acreditar que esteja desacreditado. A verdade é mais complicada e as explicações são muitas. No Brasil sua utilização partir de 1994 com as pesquisa iniciou seu uso em cães e gatos no tratamento de afecções neurológicas e ortopédicas. O DMSO por possuir efeitos analgésicos e antiinflamatórios, vem sendo empregadas nas lesões em animais: de músculo esquelético, na coluna vertebral, paralisia do posterior, queimaduras superficiais, enxertos de pele e edemas de membros devido a fraturas, na redução do aumento de volume das glândulas mamárias da cadela lactente após o desmame e em mastectomias.

Palavras-chave: Dimetil sulfoxido (DMSO), animais, utilização

ABSTRAT

The dimethyl sulfoxide (DMSO) proceeds from the timber industry, has been in use as a commercial solvent since 1953. It is also one of the pharmaceutical agents of the most studied but little understood in our country. We now have over 40,000 articles published in journals, which provide strong evidence and a wide variety of properties assigned to DMSO, is prescribed for a variety of treatments, including pain, inflammation, scleroderma, interstitial cystitis, the intra-cranial pressure high and arthritis. In the USA, the DMSO has been approved by (FDA) for use as a preservative of organs for transplant and for interstitial cystitis. Fell out of line and search out the trend of medical discourse, leading some to believe that is discredited. In Brazil, its use since 1994 with the search began its use in dogs and cats in the treatment of neurological and orthopedic DMSO to possess analgesic and anti-inflammatory drugs have been employed in the lesions in animals: skeletal muscle, traumatic head position in spine, posterior paralysis, superficial burns, skin grafts and limb edema due to fractures, reduce the swelling of the mammary glands of the bitch after weaning infants and mastectomies.

Keywords: Dimethyl Sulfoxide (DMSO), Animals, Utilization

INTRODUÇÃO

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 (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).

O DMSO é um composto que age como receptor de prótons em ligações de hidrogênio, conferindo-lhe sua afinidade com a água. Por isso, é considerado um solvente atrópico, bipolar (devido aos pares de elétrons disponíveis nos terminais sulfúrio e oxigênio) e altamente hidrocópico, é um sub produto de madeira sendo comercializado como um solvente comercial desde 1953.

Para substâncias como proteínas e esteróides, o DMSO atua consideravelmente melhor como solvente quando comparado com a água. O DMSO em concentrações de 20 % ou menores, também pode ser utilizado como anticongelante, já que sua ligação com o hidrogênio tende a formar uma matriz cristalina. Quando combinado a agentes tóxicos, a toxicidade do DMSO (que é considerada baixa), aumenta significativamente.

Os efeitos farmacológicos importantes do DMSO são:

A facilitação da penetração rápida e acentuada de outras substâncias através das membranas biológicas: fácil penetração na pele, não causando danos irreversíveis da membrana, o que o faz ser diferente da maioria dos solventes penetrantes. Pode ser detectado no sangue em apenas 5 minutos e propicia halitose característica. Em 20 minutos pode ser encontrado em todos os órgãos do corpo. (BRAYTON, 1986).

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; 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. A administração de DMSO intra venosa 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).

Criopreservação e crioproteção: também se utiliza o DMSO na criopreservação de espermatozóides, embriões, plaquetas, células tumorais e para culturas de tecidos celulares, pois este tem efeito crioprotetor, evitando a cristalização da água, agindo também na remoção dos radicais livres liberados durante o processo de descongelamento.

Radioproteção: o DMSO protege as células e órgãos da radiação ionizadora através da remoção de radicais livres que são liberados.

Proteção isquêmica: o DMSO protege as células, removendo os radicais livres. Antiinflamatória - A partir da década de sessenta essa propriedade tem sido 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).

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).

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 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).

DISCUSSÃO

STURION et al (1999) demonstraram que aplicações tópicas de DMSO por um curto período não traz danos em tecidos hepáticos e renais . Além disso, promove boa cicatrização tecidual quando usado sozinho ou em conjunto com outros medicamentos. Os tecidos mostraram-se quase que semelhantes quanto ao tempo cicatricial e o aspecto da ferida. O DMSO promove uma reação de granulação característica bem mais acentuada quando usado puro, com coloração mais escura que os demais medicamentos. O uso do DMSO tem sido limitado devido ao desconhecimento do produto e a divulgação do mesmo.

STURION et al (1999) demonstraram que aplicações tópicas de DMSO por um curto período não traz danos em tecidos hepáticos e renais, além disso promove boa cicatrização tecidual quando usado sozinho ou em conjunto com outros medicamentos. Os tecidos mostraram-se quase que semelhantes quanto ao tempo cicatricial e o aspecto da ferida. O DMSO promove uma reação de granulação característica bem mais acentuada quando usado puro, com coloração mais escura que os demais medicamentos. O uso do DMSO tem sido limitado devido ao desconhecimento do produto e a divulgação do mesmo.

A toxicidade do DMSO é considerada baixa, necessitando de uma dose letal bastante elevada (DL - 50 , IV, em ratos, gatos, cães, macacos, ficam entre 2,5 e 2,9 g/kg). Em soluções de 10 – 45 % , a dose terapêutica intravenosa é de 1,0 g/kg administrada lentamente em cavalos, gatos , cães e humanos. Doses únicas intravenosas (próximo ao letal), causam em animais de laboratório sedação, hemólise intravascular e hematúria. Geralmente ocorre prostração, convulsões, dispnéia ou taquipnéia, hipertensão, edema pulmonar, parada respiratória e morte. A potencialização do efeito tóxico do DMSO dependerá da administração conjunta com outros agentes tóxicos ou com impurezas contidas no produto após sua preparação laboratorial.

DMSO e inflamação:

DMSO reduz a inflamação por diversos mecanismos. É um antioxidante,

um removedor dos radicais livres que recolhem no local de ferimento. Esta potencialidade foi observada nas experiências em laboratório, em 150 pacientes com colite ulcerativa em estudo em Bagdá e Iraque. DMSO também estabiliza as membranas.

Foi estudado na fundação da clínica de Cleveland em Cleveland, Ohio, em 1978, 213 pacientes com distúrbios genito-urinária inflamatória. Os investigadores concluíram que o DMSO trouxe uma melhora significativa à maioria dos pacientes. Recomendaram a droga para todas as circunstâncias inflamatórias não causadas pela infecção ou o tumor em que os sintomas eram severos ou os pacientes não responderam a terapia.

DMSO e trauma em Sistema Nervoso Central:

Desde 1971, o Dr. de la Torre, na Universidade de Chicago, tem usado experimentalmente o DMSO nas injúrias do sistema nervoso central, trabalhando com animais de laboratório, ele descobriu que o DMSO abaixava a pressão intracranial com maior eficiência que qualquer outra droga. O DMSO também estabilizava a pressão sanguínea, melhora a respiração, aumenta o fluxo urinário em 5 vezes e aumenta o fluxo sanguíneo para as áreas de injúria na medula vertebral. Desde então o DMSO tem sido empregado em trauma severo de pacientes humanos, inicialmente quando a pressão intracranial permanecia alta depois da administração de manitol, esteroides e barbitúricos, tanto em humanos como em animais, isto tem provado que o DMSO significativamente diminui a pressão intracraniana, em inúmeros problemas como trauma severo, crânioencefálicos 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. 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.

Em 9 casos de animais atendidos no Hospital Veterinário das FIO, com sintoma de dor na região lombar, claudicação, paresia progressiva, debilidade da cauda, distúrbios esfintéris (urinário e anal) com suspeita de síndrome da cauda equina, foram, tratados com DMSO de 12 em 12 horas na dosagem de 0,8g/kg/I.V durante 4 dias e após 3 aplicação de 24 em 24 hora mostraram, após a 3 aplicação uma melhora significativa com melhora da propriocepção superficial e profunda , em dois caso o tratamento teve que ser prolongada por 7 dias para os animais recuperarem-se totalmente. O tratamento com DMSO mostrou-se eficiente em todos os animais(Sturion et al. 2008).

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).

Carreadora: Devido à 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.

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).

Enxertos 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 vírus 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).

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.

Anticolenesterásicos: 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.

CONCLUSÃO

Hoje, DMSO é um tratamento eficaz para muitas doenças para os que não tem nenhuma outra terapia. É mais seguro, mais barato, e mais eficaz para uma variedade dos problemas para os quais nós estamos usando presentemente outros fármacos, menos eficaz, e mais caros. Em 1972 a National Academy of Sciences avaliou os dados científicos com DMSO e concluiu que era eficaz nos tratamentos atualmente aprovados para três problemas inflamatórios, musculoesquelético e cistite no homem.

REFERÊNCIAS

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

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., 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.

CLARK, E.S. **Pharmacologic management of colic.** In: ROBINSON, N.E. Current therapy in equine medicine. 3. Philadelphia: Saunders. 1992, p.204.

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.

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 silfoxide**. **Canine Pract.** v.18, p.16-19, 1993.

STURION, et al. **Utilização do dimetil sulfóxido(DMSO) no pós-operatório de mastectomias em cadelas**, XXXII, CONBRAVET, 17 a 22 de outubro, Uberlândia,2005, CD-ROM, p.1, 2005.

STURION, D.J. ; KISHINO, E.R.; STURION, M.A.T. **Utilização do DMSO em animais de companhia na concentração de 20 % por via intravenosa e tópica - relato de caso**. Anais do IV Encontro de Atividades Científicas da UNOPAR. UNOPAR editora, p 349, 2001.

STURION, D. J.; PINHEIRO, E. R. ; PARDO, P. E. ; TANAKA, N. M. **Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos do dimetil sulfóxido em aplicações tópicas em cães**. UNOPAR Cient. Ciên. Biol. Saúde, v.1, n.1 , p.41-47, out. 1999.

STURION, D. J. ; STURION, M. A. T. ; ISHIY. H. M. ; QUESSADA , A . M.; NICLEVISK, R. A.. **Utilização do Dimetil Sulfóxido (DMSO) em pós operatório de afecções ortopédicas em cães - relato de caso**. Anais do IV Encontro de Atividades Científicas da UNOPAR. UNOPAR editora, p 350 - 351. 2001

STURION, D. J. ; STURION, M. A. T. STURION, T.T.; STURION, A. L.T. SALIBA, R.; CANO, J.E.C.; BORDOLINI, S.L.S.; HERNANDES, B.M.S.; LEME,F.C. **Utilização do DMSO por via intravenosa e tópico em 196 animais de companhia atendidos no Hospital Veterinário das FIO**. VII Congresso de Iniciação científica, de 2 a 3 de outubro de 2008, Ourinhos FIO

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.