

N-ACETILCISTEÍNA – AÇÃO ANTIOXIDANTE E UTILIZAÇÃO NA CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS

Amanda Cristiane Ondani¹, Marileda Bonafim Carvalho², André Luiz Baptista Galvão²

¹ Clínica São Francisco - Franca-SP

² Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP/Jaboticabal

Endereço para correspondência: Amanda Cristiane Ondani: ondani@gmail.com

RESUMO: A N-acetilcisteína, durante muito tempo, teve seu uso restrito à ação mucolítica e expectorante e ao tratamento da intoxicação por paracetamol/ acetaminofen. Com o advento de estudos acerca de radicais livres, os antioxidantes ganharam destaque e, dentre eles, a N-acetilcisteína. Esta revisão de literatura tem por objetivo realçar a atividade farmacológica desse aminoácido em afecções da rotina clínica de pequenos animais, bem como apresentar as novas perspectivas de utilização em seres humanos, que poderão embasar, futuramente, estudos semelhantes em cães e gatos.

Palavras-chave: hiper-homocisteinemia; homocisteína; N-acetilcisteína, cão, gato.

N-ACETYLCYSTEINE – ANTIOXIDANT ACTION AND USE IN THE SMALL ANIMAL CLINIC

ABSTRACT: For a long time, N-acetylcysteine was only used as a mucolytic and as an expectorant agent in the treatment of paracetamol/ acetaminophen intoxication. With the advent of studies on free radicals, antioxidants are gaining prominence and the N-acetylcysteine is amongst them. The objective of this article is to emphasize the pharmacological activity of this amino acid in affections in the small animal clinical routine, as well as to show new perspectives of its use in humans, which could, in the future, form the base for similar studies in dogs and cats.

Key Words: homocystein; hyperhomocysteinemia; N-acetylcysteine; dog; cat.

INTRODUÇÃO

A N-acetilcisteína é um aminoácido que, por muito tempo, foi utilizado como mucolítico e antídoto na intoxicação por paracetamol (Wilcke, 1984; Moldeus *et al.*, 1986; Plumb, 2005). Atualmente, sua função antioxidante tem sido destacada em estudos acerca de substâncias reativas do metabolismo do oxigênio e radicais livres, como o peróxido de hidrogênio e o superóxido (Didoné *et al.*, 2002; Miranda *et al.*, 2004). Tais substâncias têm sido apontadas por alguns autores como responsáveis por lesões citotóxicas decorrentes do acúmulo de homocisteína, aminoácido metabólito da metionina, que além de produzi-las, diminui a atividade da glutatona peroxidase, um potente antioxidante (Loscalzo, 1996, Keaney e Loscalzo, 1997).

A presente revisão trata da utilização da N-acetilcisteína na terapia de pequenos animais, explorando seu potencial antioxidante e abordando estudos em seres humanos e animais de laboratório que poderão, em um futuro próximo, embasar pesquisas em cães e gatos.

DESENVOLVIMENTO

A N-acetilcisteína e as substâncias reativas do metabolismo do oxigênio.

A N-acetilcisteína (C₅H₉NO₃S) é formada pelo aminoácido L-cisteína (C₃H₇NO₂S) adicionado de um grupo acetil (-CO-CH₃), que torna mais rápida a absorção e distribuição da cisteína pela via oral (**Figura 1**). Sua indicação terapêutica, por muitos anos, ficou restrita à ação mucolítica e expectorante, bem como ao tratamento da intoxicação por paracetamol, tanto na Medicina quanto na Medicina Veterinária (Wilcke, 1984; Moldeus *et al.*, 1986; Plumb, 2005).

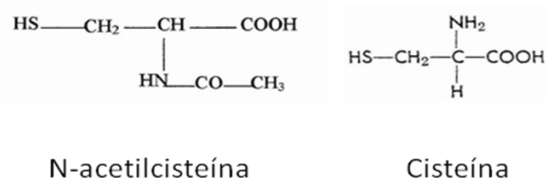


Figura 1 - Estrutura química da N-acetilcisteína e da cisteína.

A ação antioxidante da N-acetilcisteína deve-se à sua utilização como substrato para a síntese de glutatona peroxidase (cedendo a cisteína), um potente antioxidante, e ao átomo de hidrogênio presente no grupo tiol ou sulfidril (-SH), que atua como um elétron na neutralização de radicais livres (Brunet *et al.*, 1995; Di Mari *et al.*, 1997; Didoné *et al.*, 2002). Os radicais livres são átomos ou moléculas altamente reativos, com um número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. De acordo com Ferreira e Matsubara (1997), o termo “radical livre” não é o mais conveniente para designar os agentes reativos patogênicos, uma vez que nem todos apresentam elétrons desemparelhados na última camada, como o peróxido de hidrogênio. Os autores sugerem o emprego de “espécies reativas do metabolismo do oxigênio” para designá-los, já que em sua maioria são formados a partir do metabolismo do oxigênio. Quando há desequilíbrio entre antioxidantes e espécies reativas do metabolismo do oxigênio desenvolve-se o estresse oxidativo (Halliwell, 1993). Esta situação tem sido estudada em diversas afecções, muitas vezes associada à hiper-homocisteinemia (Starkebaum e Harlan, 1986; Lang *et al.*, 2000).

A homocisteína.

A homocisteína (HSCH₂CH₂CH(NH₂)CO₂H) é um

aminoácido sulfurado, produto intermediário do metabolismo da metionina que, em altas concentrações, constitui um fator de risco para o desenvolvimento de doenças vasculares (Friedman *et al.*, 2001). Quando a regulação da concentração de homocisteína intracelular é quebrada e o envio para o plasma está aumentado, ou o *clearance* de homocisteína plasmática está diminuído, desenvolve-se a hiper-homocisteinemia (Guttormsen *et al.*, 1994). A deficiência de vitaminas, principalmente ácido fólico e vitamina B12 que ocorre na insuficiência renal crônica (IRC), também contribui para o aumento da homocisteína por desfavorecer a formação de metionina a partir dela pela via da remetilação, que utiliza o primeiro como substrato e o segundo, como cofator (Refsom *et al.*, 1998; Hoffer, 2006).

A produção de homocisteína ocorre naturalmente em todas as células, como consequência da conversão de metionina a cisteína (Friedman *et al.*, 2001). Por ser uma substância tóxica às mesmas, levando à produção de espécies reativas do metabolismo do oxigênio, a homocisteína é exportada para o plasma quando a taxa de formação extrapola a capacidade de metabolização (Christensen *et al.*, 1991; Selhub, 1999).

A metionina é um aminoácido adquirido diretamente da alimentação ou da quebra de proteínas. Dentro das células é convertida em S-adenosil-metionina, que é doadora de grupamentos metil para ácidos nucléicos, neurotransmissores, hormônios e fosfolipídios. Ao mesmo tempo, forma-se a S-adenosil-homocisteína, que é convertida em adenosina e homocisteína. Quando há excesso de metionina, a homocisteína é direcionada para a via da transulfuração, cuja primeira reação é catalisada pela enzima cistationina- β -

sintase (CBS), que é dependente de vitamina B6. Já em condições de balanço negativo de metionina, sua reconstrução se dá por duas vias. No fígado, uma grande proporção de homocisteína é remetilada pela betaína-homocisteína-metil-transferase (BHMT), que utiliza a betaína como doadora de metil. Na maioria dos tecidos, a remetilação da homocisteína é catalisada pela metionina sintase (MS), que utiliza a vitamina B12 como um cofator e folato como substrato (Finkelstein, 1990).

O grupo sulfidril livre da N-acetilcisteína se liga preferencialmente aos receptores de cisteína e outros grupos sulfidril das proteínas (incluindo da homocisteína), deslocando-os e formando N-acetilcisteína-homocisteína ou N-acetilcisteína-cisteína (Burgunder *et al.*, 1989), o que proporciona a redução da concentração plasmática de homocisteína via *clearance* renal (Scholze *et al.*, 2004). É importante notar que, em muitos processos patológicos, o fator desencadeante de hiper-homocisteinemia permanece desconhecido, mas a utilização da N-acetilcisteína tem sido associada à diminuição da homocisteína plasmática e, muitas vezes, melhora do quadro clínico do paciente (Tepel *et al.*, 2003).

Utilização da N-acetilcisteína no trato respiratório.

Tradicionalmente, a N-acetilcisteína tem sido utilizada na Medicina Veterinária em afecções respiratórias e intoxicações por paracetamol. Nos felinos são comuns processos restritos ao trato respiratório superior, como as rinossinusites provocadas pelos herpesvírus e calicivírus no complexo respiratório. Esses vírus penetram pelas vias nasal, oral ou conjuntival, causando primariamente lise do epitélio nasal e acometendo, posteriormente, traquéia,

brônquios e bronquíolos. As lesões são caracterizadas por necrose multifocal do epitélio, com infiltração neutrofílica e inflamação. A secreção nasal resultante dessas infecções por vezes é suficiente para o desenvolvimento de inapetência, agravando o quadro (Gaskell *et al.*, 2007; Norsworthy, 2007). A N-acetilcisteína é usada como auxiliar no tratamento de doenças respiratórias devido à sua ação mucolítica. Quando administrada por nebulização, a N-acetilcisteína diminui a viscosidade de secreções purulentas e não-purulentas, reduzindo as ligações dissulfídicas das mucoproteínas por meio do grupo sulfidril livre (Church, 2006), porém, a administração por esta via tem sido apontada como causadora de hipersensibilidade e broncoespasmo (Plumb, 2005).

Intoxicação por paracetamol/acetaminofen.

O paracetamol ou acetaminofen é um analgésico e antipirético de uso humano extremamente tóxico para felinos (Boothe, 1990). Sinais clínicos de intoxicação ocorrem na dosagem de 50 a 60 mg/kg, por via oral (Christiansen, 1980).

Na maioria das espécies animais, o paracetamol é metabolizado quando passa pela segunda vez no fígado, formando glicuronídeos e compostos ésteres sulfatados. Uma pequena porção é biotransformada por enzimas, na primeira passagem, a metabólitos tóxicos (Boothe, 1990). Estes são removidos pela conjugação com a glutatona antes que possam causar lesões no organismo. Nos gatos, em razão da deficiência ou concentrações extremamente baixas de algumas enzimas da família das glicuroniltransferases, há deficiência na conjugação de fármacos ou metabólitos da primeira passagem pelo fígado com o ácido glicurônico. Há, no entanto, vias

alternativas, como a via da sulfatação. A conjugação dos metabólitos com sulfato é bem desenvolvida nos gatos, porém, ocorre rápida saturação dessa via após administração de doses elevadas de fármaco. A conjugação dos metabólitos com a glutatona é um mecanismo importante para a espécie, porém, também está sujeita à rápida depleção de suas reservas. Dessa forma, os metabólitos tóxicos da primeira fase (N-acetil-p-benzoquinona) tendem a se acumular, causando lesão oxidativa à hemoglobina e aos hepatócitos (Wilcke, 1984; Boothe, 1990). Os sinais clínicos observados são vômitos, anorexia, mucosas pálidas, ptialismo, letargia e depressão (Boothe, 1990). A metemoglobinemia desenvolve-se rapidamente, além da formação de corpúsculos de Heinz e hemólise intravascular (Wilcke, 1984). Os gatos apresentam cianose, edema de face e membros, icterícia, hiperpneia e hipóxia, podendo vir a óbito. O quadro de cianose produzido pelo paracetamol é resultante da hipóxia decorrente da conversão de hemoglobina em metemoglobina, que não transporta oxigênio (Boothe, 1990). As alterações laboratoriais incluem metemoglobinemia, hiperbilirrubinemia, elevação da alanina-aminotransferase (ALT) e aspartatoaminotransferase (AST), presença de corpúsculo de Heinz, reticulocitose, bilirrubinúria, hemoglobinúria e proteinúria (Wilcke, 1984). Neste caso, a N-acetilcisteína proporciona um substrato alternativo para conjugação com o metabólito tóxico do paracetamol, mantendo ou restaurando a concentração de glutatona. O tratamento com N-acetilcisteína é mais efetivo nas primeiras 8 a 16 horas após a ingestão do paracetamol e em cães e gatos, a dosagem recomendada em caso de intoxicação é de 130 a 140 mg/kg por via oral ou intravenosa inicialmente e após, 70 mg/kg a cada 4 ou 6 horas, por

2 ou 3 dias (Grace, 2007; Webster e Cooper, 2009).

Hepatopatias, insuficiência renal crônica e síndrome da imunodeficiência felina (FIV).

Novas perspectivas terapêuticas da N-acetilcisteína incluem o tratamento de hepatopatias, insuficiência renal crônica (IRC) e infecções virais. A N-acetilcisteína é um fármaco capaz de repor os estoques celulares de glutathione, antioxidante fundamental no controle das lesões resultantes da reperfusão sanguínea, por exemplo. Como demonstrado por Didoné *et al.* (2002), em ratos submetidos à isquemia e reperfusão sanguínea hepática, a administração de N-acetilcisteína determinou diminuição significativa da congestão. Entretanto, não houve diferença quanto à presença de esteatose e necrose em relação ao grupo controle.

Webster e Cooper (2009) destacam a importância da utilização da N-acetilcisteína na insuficiência hepática aguda causada por agentes tóxicos (carprofeno e trimetoprim em cães, diazepam e metimazole em gatos). Além disso, gatos com lipidose hepática severa podem se beneficiar do tratamento com este antioxidante que, ao aumentar a concentração de glutathione nas células, reduz a formação de corpúsculos de Heinz, condição comum nesta doença.

Pacientes humanos com IRC em estágio terminal apresentam alta mortalidade por motivos cardiovasculares (Tepel *et al.*, 2003; Scholze *et al.*, 2004). Essa condição acumula vários fatores de risco, tais como hipertensão, anemia, estresse oxidativo e concentração aumentada de homocisteína plasmática (Scholze *et al.*, 2004). Estima-se que esse risco aumente 1% para cada micromol de aumento da concentração de

homocisteína plasmática (Moustapha *et al.*, 1998). A hiper-homocisteinemia tem se mostrado um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose nas coronárias e vasos periféricos e cerebrais, bem como para o tromboembolismo arterial e venoso (Refsum *et al.*, 1998). Hultberg *et al.* (1994) e Wiklund *et al.* (1996) verificaram que seres humanos tratados com N-acetilcisteína, pelas vias oral ou intravenosa, apresentaram redução imediata e dose-dependente da homocisteína e cisteína plasmáticas. Deve-se evitar, no entanto, o uso de N-acetilcisteína em doses altas, em associação com suplementação de ferro (situação corriqueira na IRC, quando se utiliza a eritropoetina), devido à piora do estresse oxidativo pela formação de espécies reativas do metabolismo do oxigênio (Sprong *et al.*, 1998).

Eck *et al.* (1989) verificaram que nos indivíduos infectados com HIV, as concentrações sanguíneas de grupos sulfidríla diminuem consideravelmente, e sugeriram uma possível associação entre o estresse oxidativo e o processo de apoptose na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Além disso, Mórtoia *et al.* (2000), utilizando cultivo celular de fibroblastos felinos cronicamente infectados com FIV, verificaram que o tratamento dessas células com N-acetilcisteína e ácido ascórbico mostrou uma marcada inibição na produção da enzima transcriptase reversa. Estes resultados sugerem que a N-acetilcisteína pode ser efetiva na manutenção da latência viral no cultivo celular infectado com FIV, porém, é necessário o uso contínuo do fármaco. O verdadeiro impacto destes tratamentos no prognóstico do gato infectado com FIV deverá ser avaliado por meio da utilização clínica dos fármacos testados (Mórtoia *et al.*, 2000).

CONCLUSÃO

A N-acetilcisteína, como visto, constitui-se em um fármaco de utilização abrangente e promissora devido à ação antioxidante de seu grupo sulfidril. Alguns estudos não confirmam seus benefícios, outros mostram resultados insatisfatórios ou indesejáveis. Porém, trabalhos que mostram bons resultados com sua utilização superam em número aqueles com resultados desfavoráveis.

Mais estudos na prática clínica com a N-acetilcisteína devem ser incentivados, tanto em animais quanto em seres humanos, uma vez que resultados de experimentos controlados podem ser diferentes do que ocorre na realidade. Além disso, os animais podem servir como modelo experimental em algumas doenças similares às que ocorrem em seres humanos (como a síndrome da imunodeficiência felina e a AIDS), bem como estudos realizados em seres humanos podem ser extrapolados para a Medicina Veterinária, beneficiando também os animais.

REFERÊNCIAS

- BOOTHE, D. M. Drug therapy in cats. A systems approach. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.196, n.9, p.1502–1511, 1990.
- BRUNET, J.; BOILY, M. J.; CORDEAU, S.; ROSIERS, C. Effects of N-acetylcysteine in the rat heart reperfused after low-flow ischemia: evidence for a direct scavenging of hydroxyl radicals and a nitric oxide-dependent increase in coronary flow. **Free Radical Biology and Medicine**, v.19, n.5, p.627–638, 1995.
- BURGUNDER, J. M.; VARRIALE, A.; LAUTERBURG, B.H. Effect of N-acetylcysteine on plasma cysteine and glutathione following paracetamol administration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v.36, n.2, p.127–131, 1989.
- CHRISTENSEN, B.; REFSUM, H.; VINTERMYR, O.; UELAND, P. M. Homocysteine export from cells cultured in the presence of physiological or superfluous levels of methionine: methionine loading of non-transformed, transformed, proliferation, and quiescent cells in culture. **Journal of Cellular Physiology**, v.146, n.1, p.52, 1991.
- CHRISTIANSEN, G. The toxicity of selected therapeutic agents used in cats. **Veterinary Medicine/Small Animal Clinician**, v.75, n.7, p.1133–1141, 1980.
- CHURCH, D. Drugs used in the management of respiratory diseases. In: WORLD CONGRESS WSAVA/FECAVA/CSAVA, 2006, Praga. **Proceedings...** Praga: World Small Animal Veterinary Association, p.167–172, 2006.
- DIDONÉ, E. C.; CERSKI, C. T.; KALIL, A. N. N-acetilcisteína diminui a congestão hepática na lesão de isquemia e reperfusão – estudo experimental. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v.29, n.4, p.191–196, 2002.
- DI MARI, J.; MEGYESI, J.; UDVARHELYI, N.; PRICE, P.; DAVIS R.; SAFIRSTEIN, R. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. **American Journal of Physiology – Renal Physiology**, v.272, n.3, p.F292–F298, 1997.
- ECK, H. P.; GMUNDER, H.; HARTMANN, M.; PETZOLDT, D.; DANIEL, V.; DROGE, W. Low concentrations of acid-soluble thiol (cysteine) in the blood plasma of HIV-1-infected patients. **Biological Chemistry Hoppe-Seyler**, v.370, n.2, p.101–108, 1989.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.43, n.1, p.61–68, 1997.
- FINKELSTEIN, J. D. Methionine metabolism in mammals. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.1, p.228–237, 1990.
- FRIEDMAN, A. N.; BOSTOM, A. G.; SELHUB, J.; LEVEY, A. S.; ROSENBERG, I. H. The kidney and homocysteine metabolism. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.12, n.10, p.2181–2189, 2001.

- GASKELL, R.; DAWSON, S.; RADFORD, A.; THIRY, E. Feline herpesvirus. **Veterinary Research**, v.38, n.2, p.337–354, 2007.
- GRACE, S. F. Acetaminophen toxicosis. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **The Feline Patient**. 3rd ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007, Cap.1, p.5–6.
- GUTTORMSEN, A. B.; SCHNEEDE, J.; FISKERSTRAND, T. UELAND, P. M.; REFSUM, H. M. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiols compounds are related to food intake in healthy subjects. **The Journal of Nutrition**, v.124, n.10, p.1934–1941, 1994.
- HALLIWELL, B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. **Haemostasis**, v.23, n.S1, p.118–126, 1993.
- HOFFER, L. J. Testing the homocysteine hypothesis in end-stage renal disease: problems and possible solutions. **Kidney International**, v.69, n.9; p.1507–1510, 2006.
- HULTBERG, B.; ANDERSSON, A.; MASSON, P.; LARSON, M.; TUNEK, A. Plasma homocysteine and thiol compound fractions after oral administration of N-acetylcysteine. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, v.54, n.6, p.417–422, 1994.
- KEANEY, J. F.; LOSCALZO, J. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. **Journal of Biological Chemistry**, v.272, n.27, p.17012–17017, 1997.
- LANG, D.; KREDAN, M. B.; MOAT, S. J.; HUSSAIN, S. A.; POWELL, C. A.; BELLAMY, M. F.; POWERS, H. J.; LEWIS, M. J. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, v.20, n.2, p.422–427, 2000.
- LOSCALZO, J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. **The Journal of Clinical Investigation**, v.98, n.1, p.5–7, 1996.
- MIRANDA, L. E. C.; VIARO, F.; CENEVIVA, R.; EVORA, P. R. B. As bases experimentais da lesão por isquemia e reperfusão do fígado. Revisão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.19, n.1, p.3–12, 2004.
- MOLDEUS, P.; COTGREAVE, I. A.; BERGREN, M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant: N-acetylcysteine. **Respiration**, v.50, n.1, p.31–42, 1986.
- MÓRTOLA, E.; ENDO, Y.; RISSO, M.; GIMENO, E. Estudio comparativo de los efectos antivirales de agentes antioxidantes: N-acetilcisteína y ácido ascórbico e inmunosupresores: ciclosporina A y tacrolimus em células crónicamente infectadas con El virus de la inmunodeficiencia felina. **Veterinaria México**, v.31, n.4, p.271–277, 2000.
- MOUSTAPHA, A.; NASO, A.; NAHLAWI, M.; GUPTA, A.; ARHEART, K. L.; JACOBSEN, D. W.; ROBINSON, K.; DENNIS, V. W. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. **Circulation**, v.97, n.2, p.138–141, 1998.
- NORSWORTHY, G. D. Nasal and frontal sinus infections. In: NORSWORTHY, G. D.; CRYSTAL, M. A.; GRACE, S. F.; TILLEY, L. P. **The Feline Patient**. 3rd ed. Ames: Blackwell Publishing, 2007, Cap.92, p.200–202.
- PLUMB, D. C. Acetylcysteine. In: _____. **Plumb's Veterinary Drug Handbook**. 5.ed. Ames: Blackwell Publishing, 2005. p.9–10.
- REFSUM, H.; UELAND, P. M.; NYGÅRD, O.; VOLLSET, E. Homocysteine and cardiovascular disease. **Annual Review of Medicine**, v.49, p.31–62, 1998.
- SCHOLZE, A.; RINDER, C.; BEIGE, J.; RIEZLER, R.; ZIDEK, W.; TEPEL, M. Acetylcysteine reduces plasma homocysteine concentration and improves pulse pressure and endothelial function in patients with end-stage renal failure. **Circulation**, v.109, n.3, p.369–374, 2004.
- SELHUB, J. Homocysteine metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v.19, p.217–246, 1999.
- SPRONG, R. C.; WINKELHUYZEN-JANSSEN, A. M. L.; AARSMAN, C. J. M.; VAN OIRSCHOT, J. F. L. M.; VAN DER BRUGGEN, T.; VAN

ASBECK, B. S. Low-dose N-acetylcysteine protects rats against endotoxin-mediated oxidative stress, but high-dose increases mortality. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.157, n.4, p.1283–1293, 1998.

STARKEBAUM, G; HARLAN, J. M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. **The Journal of Clinical Investigation**, v.77, n.4, p.1370–1376, 1986.

TEPEL, M.; VAN DER GIET, M.; STATZ, M.; JANKOWSKI, J.; ZIDEK, W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. **Circulation**, v.107, n.7, p.992–995, 2003.

WEBSTER, C. R. L; COOPER, J. Therapeutic use of cytoprotective agents in canine and feline hepatobiliary disease. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 631 – 652, 2009.

WIKLUND, O.; FAGER, G.; ANDERSSON, A.; LUNDSTAM, U.; MASSON, P.; HULTBERG, B. N-acetylcysteine treatment lowers plasma homocysteine but not serum lipoprotein (a) levels. **Atherosclerosis**, v.119, n.1, p.99–106, 1996.

WILCKE, J. R. Idiosyncracies of drug metabolism in cats. Effects on pharmacotherapeutics in feline practice. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.14, n.6, p.1345–1354, 1984.