



CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

DAVI VILARDI SOARES BARBÉRIO

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO
CÂNCER EM CÃES - REVISÃO DE LITERATURA**

UNICASTELO – CAMPUS DESCALVADO – SP.

DESCALVADO

2016.

Davi Vilardi Soares Barbério

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO
CÂNCER EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA**

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Examinadora, como parte das exigências
da matriz curricular do curso de graduação em
Medicina Veterinária da UNIVERSIDADE
BRASIL Campus de Descalvado – SP.*

Orientador: Prof. Dr Paulo César Jark

**Descalvado,
2016.**

Davi Vilardi Soares Barbério

B188u Barbério, Davi Vilardi Soares
Uso de anti-inflamatórios no tratamento do câncer em
cães – revisão de literatura / Davi Vilardi Soares Barbério.
Descalvado: [s.n.], 2016.
49p. : il. ; 29,5cm.

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Examinadora, como parte das exigências da matriz curricular do curso de graduação em Medicina Veterinária da Universidade Brasil – Campus Descalvado – SP.

Orientador: Prof^o Me. Paulo César Jark

1. Anti-inflamatórios. 2. Neoplasia. 3. Ciclo-oxigenases.
4. Cuidados paliativos. 5. Qualidade de vida. I. Título.

CDD 636.7

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

Acadêmico (a): DAVI VILARDI SOARES BARBÉRIO

Título do Trabalho:

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO
DO CÂNCER EM CAES - REVISÃO DE LITERATURA

Data da avaliação pela Banca Examinadora: 30 de Novembro de 2016.

Banca:

Orientador (a): Paulo Cesar Jark
Prof. Dr. Paulo César Jark

Examinador 1: Igor Salardani Senhorello
Prof. Igor Salardani Senhorello

Examinador 2: Thalita Masoti Blankenheim
Prof. Dra. Thalita Masoti Blankenheim

APROVADO(A) pelo SESMEV em ___/___/___ com Nota: _____

Prof. Dr. Luciano Melo de Souza
Supervisor Geral TCC – SESMEV.
Campus de Descalvado, SP.

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER EM CÃES – REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária como requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária pela da Universidade Camilo Castelo Branco.

Orientador: Prof. Dr Paulo César Jark

Banca Examinadora:

Prof. (a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. (a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. (a): _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Assinatura: _____

Data da Aprovação: ___/___/____.

Descalvado,

2016.

À minha família, Antonio, Ligia, Naiara e Therezinha, com toda gratidão do mundo. Aos meus amigos, Alessandro, Francisco e Julio.

RESUMO

Este trabalho pretende revisar literatura sobre o papel dos anti-inflamatórios no tratamento de neoplasias. Embora essa indicação não tenha sido o objetivo da normatização desses medicamentos, na ultimadécada diversos estudos têm sido realizados utilizando anti-inflamatórios com objetivo de reduzir os processos de evolução e de implicações da neoplasia.

O desenvolvimento da neoplasia acaba por ser facilitado por enzimas liberadas na reação inflamatória, tendo em vista que as referidas enzimas acabam por fomentar o desenvolvimento do câncer. Ocorre que, o uso de anti-inflamatórios, esteróidais ou não, ocasionam a inibição destas enzimas, implicando o retardamento do desenvolvimento das células neoplásicas.

O estudo originou-se da problemática em torno do uso anti-inflamatórios no tratamento de câncer, visto que corriqueiramente utilizavam-se o uso destes medicamentos com o objetivo principal de retardar o desenvolvimento de células cancerígenas, principalmente devido a incapacidade financeira e técnica de se tratar a neoplasia nos cães e gatos. Neste sentido, através deste estudo busca-se explicitar a utilização do potencial dos anti-inflamatórios na terapêutica clínica para redução da carcinogênese na Medicina Veterinária.

Palavras-chave: anti-inflamatórios; ciclo-oxigenases; cuidados paliativos; neoplasia; qualidade de vida

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. CÂNCER E A BIOLOGIA TUMORAL | 2 |
| 3. PATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO | 7 |
| 4. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEREOIDAI E NÃO ESTEREOIDAI | 14 |
| 4.1 Anti-inflamatórios não-estereoidais (AINES)..... | 14 |
| 4.2 Glicocorticóides..... | 17 |
| 5. PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCERES..... | 20 |
| 6. USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER EM ANIMAIS..... | 23 |
| 6.1 Potenciais terapêuticos dos inibidores da COX-2 (AINES) em processos neoplásicos..... | 23 |
| 6.2 Uso dos glicocorticoides em neoplasias | 26 |
| 6.3 Uso de anti-inflamatórios no controle da dor em neoplasias. | 28 |
| 7. LIMITAÇÕES AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS | 29 |
| 7.1 Anti-inflamatórios não-estereoidais (AINEs) | 29 |
| 7.2 Efeitos adversos do uso de corticoides em cães e gatos | 31 |
| 7.3 Influência dos glicocorticóides na glicoproteína-P e seu efeito na quimioterapia | 33 |
| 8. CONCLUSÕES | 34 |
| 9. BIBLIOGRAFIA | 36 |

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – A cascata metastática. A figura ilustra os passos seqüência envolvidos na disseminação do tumor.....pag. 4
- Figura 2** – Os AINES agem pela inibição de componentes das vias da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase..... pag.16
- Figura 3** – Os corticosteróides agem ao inibir a atividade da Fosforolipase A₂, prevenindo a formação do AA..... pag.19
- Figura 4** – Síntese de PGE₂ a partir da COX-2, e a sua influência no desenvolvimento tumoral.....pag. 22

Lista de Tabelas

- Tabela 1** – Comparação de neoplasias benignas e malignas.....pag.3
- Tabela 2** – Comparação entre COX-1 e COX-2.....pag.11
- Tabela3** –Respostas de cada um dos tipos de prostaglandina a partir da inflamação.....pag.12
- Tabela 4** – Divisão dos leucotrienos.....pag.12
- Tabela5** – Estudos realizados com uso de AINEs associados ou não a quimioterapia de cânceres em células de transição da bexiga.....pag.24
- Tabela6** – Porcentagem de tumores caninos que expressam COX-2.....pag.25
- Tabela7** – Principais hormônios usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.....pag. 27
- Tabela 8** –Uso de quimioterapia com glicocorticóides sugeridos para o tratamento de algumas neoplasias em Medicina Veterinária.....pag. 28

LISTA DE ABREVIações

- AA – Ácido araquidônico
ADH -Hormônio antidiurético
AIE – Anti-inflamatórios estereodais
AGEPC – Acetil-gliceril-éter-fosforilcolina
AINE – Anti-inflamatórios não-estereoidais
COX – Ciclo-oxigenases
FSH- Hormônio estimulante do folículo
GH - Hormônio do crescimento
gp-P -Glicoproteína P
PAF -Fator ativador das plaquetas
PGD2- Prostaglandina D2
PGE2- Prostaglandina E2
PGF2 - Prostaglandina F2
PGH2 - Prostaglandina H2
PGI2 –Prostaciclina
PTH - Hormônio da paratireoide
OMS – Organização Mundial da Saúde.
TSH – Hormô estimulante da tireóide
SNC- Sistema nervoso central

1. INTRODUÇÃO

A principal causa de morte de cães em países desenvolvidos é a neoplasia. No Brasil, alguns estudos já foram realizados e constatou-se que a segunda principal causa de morte nos cães também é a neoplasia. Em animais idosos, essa a maior causa de morte (HORTA; LAVALLE, 2012).

Isso porque, há cerca de uma década a incidência de câncer em cães e gatos têm aumentado, devido a diversas razões. Uma dessas principais razões é a maior longevidade dos animais de companhia, conseguida com o avanço na prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, somadas à melhor nutrição, além de desenvolvimentos na terapêutica e na prática médica. Apesar disso, os diagnósticos de neoplasia não se limitam a animais mais idosos.

Atualmente, existem diversos tipos de tratamentos para casos de câncer, devido, entre outras coisas, à sofisticação e a maior acessibilidade do diagnóstico de canceres. Os avanços nos métodos de diagnóstico na Medicina Veterinária são tão significativos, que estão se aproximando das novidades da Medicina Humana.

Como neoplasias são doenças controláveis, dependendo do estágio em que essa doença for diagnosticada, maior a probabilidade uma resposta benéfica.

O uso de anti-inflamatórios para o tratamento de neoplasias é uma alternativa que tem chamado a atenção de pesquisadores e clínicos em relação a sua possibilidade ou não de combate à carcinogênese.

Para tanto, descrever-se-á o câncer e a biologia tumoral; a patologia da inflamação; como funcionam os anti-inflamatórios; como a inflamação influencia no câncer. Tal estudo é necessário para que se compreendam as implicações e as limitações do uso dessas substâncias no tratamento de neoplasias.

2. CÂNCER E A BIOLOGIA TUMORAL

Um câncer ou neoplasia tem como elementos chave para sua caracterização a “proliferação descontrolada” e a ausência de vida útil. Ampliando a definição, ensina-se que uma neoplasia surge de um crescimento de um conjunto de células que se proliferam descontroladamente, sem um padrão ordenado; que pode se assemelhar ou não às células das quais se originou, podendo ter novas formas e funções; não existe qualquer função benéfica para o organismo em que cresce a neoplasia e tem como causas diversos fatores, que modificam a forma de multiplicação e de diferenciação das células normais(JONES; HUNT; KING, 2000).

Inicialmente, para compreensão dos limites propostos por esse estudo, também é preciso delimitar quais as nomenclaturas utilizadas no sistema científico, para que se possa esclarecer quais os sintomas e respostas previsíveis para efetivar certas formas de tratamento.(JONES; HUNT; KING, 2000).

O significado dos termos “câncer” e “tumor” nem sempre seguem as definições científicas e são utilizados com poucas propriedades. Isso porque, câncer é generalizado como qualquer processo neoplásico, quando a célula se reproduz mutantemente. Tecnicamente, um câncer é quando ele possui um caráter maligno, ou seja, quando o conjunto de células mutantes tem capacidade de metástase. (KUSEWITT; RUSH, 2009).

Um “tumor” é comumente descrito como um conjunto de células com caráter benigno ou maligno, portanto, é qualquer aumento de volume, podendo ser ou não considerado um câncer. Desta forma, sabe-se que todo câncer é um tumor, contudo, nem todo tumor é um câncer.(JONES; HUNT; KING, 2000; KUSEWITT; RUSH, 2009).

Para compreender a estrutura interna de uma neoplasia, é preciso lembrar que toda neoplasia possui parênquima e estroma. O primeiro é a célula em si neoplástica, que prolifera descoordenadamente. O segundo é a estrutura que fornece sangue e nutrientes para a neoplasia, bem como lhe da sustentação para seu crescimento. (JONES; HUNT; KING, 2000).

Dependendo do tipo de célula que deu origem a neoplasia, ou seja, do tipo de célula que compôs o parênquima, serão necessárias diferentes quantidades de

estroma, ou seja, diferente tamanho da estrutura que manterá o parênquima. Por exemplo, linfomas possuem pequeno estroma e certos adenocarcinomas mamários demandam grande sustentação (JONES; HUNT; KING, 2000).

Os tumores recebem sua nomenclatura a partir de três características: (i) célula e tecido de origem; (ii) padrão de crescimento; e (iii) comportamento biológico (JONES; HUNT; KING, 2000).

Tabela 1.–Comparação de neoplasias benignas e malignas(JONES; HUNT; KING, 2000):

| Características | Benigna | Maligna |
|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Velocidade de crescimento | Lenta | Rápida |
| Limites de crescimento | Circunscrito | Sem restrições |
| Modo de crescimento | Expansão | Invasão |
| Diferenciação | Boa | Anaplásica |
| Estroma | Habitualmente abundante | Habitualmente escassa |
| Metástase | Nenhuma | Frequente |
| Recorrência | Rara | Frequente |

Uma das características mais importantes de uma neoplasia maligna é a sua capacidade de promover metástase. Isso está associado à facilidade aumentada que as células tumorais possuem para se mover, à maior produção de proteases e à modificação da eficiência que a célula tumoral tem para se aderir. (JONES; HUNT; KING, 2000). Os principais mecanismos de metástase são via linfática, hematógena ou por implantação. (KUSEWITT; RUSH, 2009).

Como regra geral os carcinomas apresentam preferência por se disseminarem via linfática enquanto que os sarcomas por via hematógena, em um mecanismo como o descrito na seqüência. (KUSEWITT; RUSH, 2009).

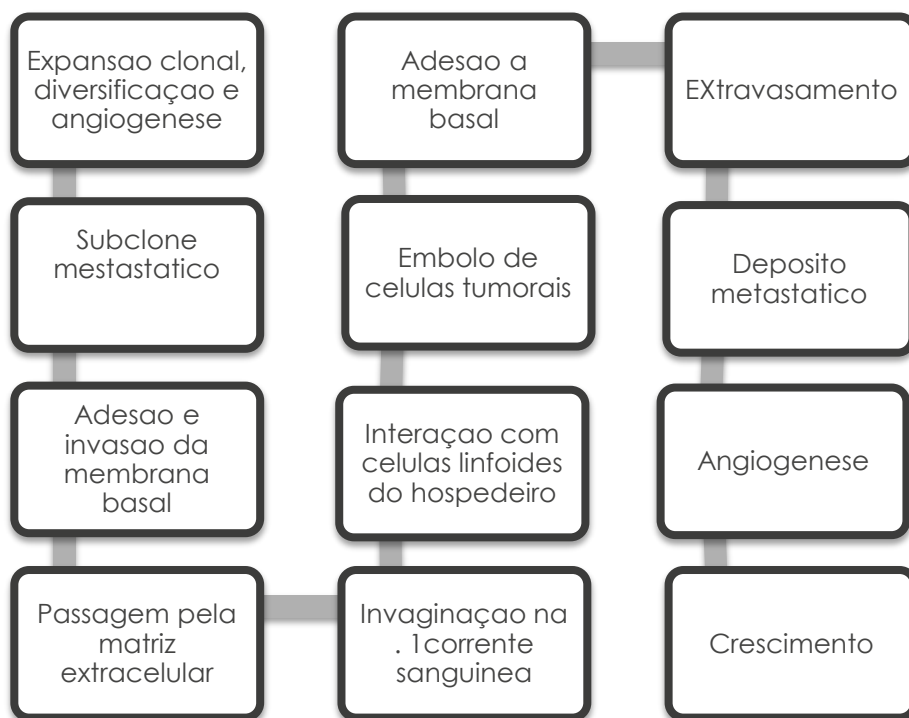


Figura 1: A cascata metastática. A figura ilustra os passos seqüência envolvidos na disseminação.

É essencial, para o começo do evento da invasão e metástase, que as células tumorais se soltem da massa tumoral principal e, então entrem na membrana basal e na matriz extracelular. Concomitantemente ao desligamento das células tumorais ocorre o estabelecimento de contato com componentes da matriz extracelular (KUSEWITT; RUSH, 2009). Uma peça chave na adesão que nos importa neste trabalho é o colágeno, sabendo que as células tumorais secretam enzimas envolvidas na degradação do mesmo (JONES; HUNT; KING, 2000).

Os tumores não respondem totalmente nem às moléculas estimuladoras exógenas nem aos sinais que impedem o crescimento de seu microambiente. Além disso, as células malignas têm maior capacidade de evitar a morte celular programada (apoptose); de estimular a angiogênese (assegurando a nutrição adequada do local); e de não ser atingidas pelas respostas imunes citotóxicas do hospedeiro em relação às células benignas (KUSEWITT; RUSH, 2009).

A restrição da taxa de apoptose celular ou “morte celular programada” que é um processo fisiológico imprescindível para a manutenção dos níveis regulares de células e, portanto, da homeostase celular. Em tecidos proliferativos as células

diferenciadas terminalmente, bem como as células que perderam sua função sofrem apoptose e são destruídas, depois de uma série de estímulos patológicos. Sendo assim, há um desequilíbrio entre a produção (ilimitada) e a extinção de células, o que, conseqüentemente, leva a um aumento no tamanho do tumor (KUSEWITT; RUSH, 2009).

A apoptose em tecidos neoplásicos, essencial para o desenvolvimento do presente objeto de estudo, é inibida pela inativação funcional de diversos genes como do gene supressor de tumor p53, em uma situação na qual é removida a molécula-chave que gera a apoptose. Finalmente, as células tumorais podem desenvolver mecanismos para inativar as vias de sinalização dos fatores que levam à morte, assim escapando da apoptose em resposta a sinais homeostáticos do ambiente celular (KUSEWITT; RUSH, 2009).

A parcela de crescimento dos tumores é diretamente proporcional ao suprimento de sangue nas células neoplásicas, que leva oxigênio e nutrientes para seu interior. Quando há uma redução da quantidade de oxigênio levada até o tumor (o que seria um limitante), há o desencadeamento de um complexo processo de crescimento de novos vasos sanguíneos no local, a partir dos já existentes. Esse processo é induzido pelos tumores pela produção e liberação de fatores angiogênicos e, por isso, é conhecido como angiogênese (KUSEWITT; RUSH, 2009).

Os vasos sanguíneos que se desenvolvem a partir da angiogênese e que compõe a massa tumoral são mais dilatados, contorcidos e permeáveis que os vasos normais. Isso porque, para o crescimento dos tumores sólidos e para ocorrência de metástase, é preciso que exista um fornecimento de sangue adequado, o que só é alcançado com o acesso do tumor ao sistema circulatório (KUSEWITT; RUSH, 2009).

Para saber como uma neoplasia poderá se comportar, é preciso saber qual o grau de diferenciação, ou seja, em que grau as células que compõe a neoplasia se assemelham funcionalmente e em seu aspecto microscópico às células normais. Quando as células tumorais são bastante parecidas com as células do tecido normal de origem em relação a aparência e à maneira de crescimento das células tumorais, a neoplasia é chamada de “bem diferenciada”. Ao contrário, uma neoplasia “pouco diferenciada” possui pouca ou quase nenhuma semelhança com o tecido normal e, desta forma, possui aspecto e maneira de crescimento

diferente dos padrões encontrados no tecido originário (JONES; HUNT; KING, 2000).

Portanto, em geral as neoplasias benignas são bem parecidas das células normais e nas malignas há um imenso espaço de diferenciação, já que em alguns casos há diferença bastante clara e outras são extremamente indiferenciadas.

3. PATOLOGIA DA INFLAMAÇÃO

De forma simplificada, a inflamação segundo Jones (2000), é uma “reação dos tecidos a um irritante”. A inflamação, portanto, é um processo dinâmico e somente ocorre em tecidos viáveis.

A inflamação, segundo Ackermann (2009), ocorre quando algum estímulo, como células cancerosas, causa uma lesão nas células, que podem começar uma inflamação, ou seja, uma cascata bem definida de mudanças nos fluidos e nas células que compõe o tecido vascularizado. Com essas mudanças, há o acúmulo fluídico, eletrolítico e de proteínas plasmáticas, assim como a concentração de leucócitos no tecido extravascular. Essas mudanças causam rubor, calor, dor e tumor (aumento do volume) e perda da função do tecido atingido.

Importante destacar que há uma grande mudança da vascularização no local lesionado, o que possibilita o processo inflamatório. Especificamente sobre as quatro características, conhecidas como quatro pontos cardeais da inflamação, têm-se o rubor, causado por um grande aumento de sangue na parte inflamada; a tumefação, que surge da presença de sangue e da presença adicional de substâncias que saem do vaso do tecido infeccionado para tecidos laterais; o calor, que também é causado pela circulação sanguínea, que transporta o calor das partes mais internas do organismo até a periferia do corpo e; a dor é atribuída ao aumento da pressão exercida nos terminais nervosos, todavia, podem ser mais relevantes as irritações causadas por produtos tóxicos e de determinados mediadores da inflamação, como ácido araquidônico (RINGLER, 2000).

Contudo, a inflamação permite a manutenção da vida, pois os animais não conseguiriam manter a vida diante do contato com mecanismos do ambiente, corpos estranhos, traumas, regênciados processos de envelhecimento e combate à existência de células neoplásicas. Thomaz (2000) ainda explica que: “sem a inflamação a sobrevivência não é possível; mas como outros processos vitais, a inflamação pode tornar-se aberrante e lesiva.

A inflamação pode ser dividida em aguda ou crônica simplesmente por questão de conveniência, sendo que tal divisão surge da diferença do tempo em que ocorre uma alteração nos tecidos (RINGLER, 2000). Portanto, a aguda tem duração de horas a dias e a crônica demora mais, podendo chegar a anos. A

resposta inflamatória vai, dessa forma, se modificando com o decorrer do tempo (WOODFORK; DYKE, 2016).

Duas alterações principais no processo inflamatório são as alterações vasculares e os eventos celulares. Primeiramente, os vasos são modificados porque, com a lesão do tecido, há grande modificação da quantidade e da qualidade de sangue que vai para o local. A resposta à lesão causa uma dilatação disseminada nos vasos sanguíneos. Determinados mediadores químicos, como as prostaglandinas, fazem com que a musculatura lisa arteriolar se relaxe e, desta forma, haja um aumento da circulação sanguínea capilar (RINGLER, 2009).

Conseqüentemente, com o aumento da circulação sanguínea e da pressão hidrostática, uma maior quantidade de fluido, composto principalmente por proteínas plasmáticas e leucócitos, pode passar pelas paredes vasculares (ACKERMANN, 2009) para o espaço intersticial (RINGLER, 2009). Como o sistema linfático não consegue drenar esse fluido que está saindo em grande velocidade, há concentração de fluidos nos tecidos lesionados, ou seja, fora das células, o que ocorre para diluir e restringir o estímulo originado da lesão (ACKERMANN, 2009).

Com a maior presença de leucócitos para o exsudato, uma das maiores e mais importantes manifestações da reação inflamatória, ocorrem eventos celulares que processam os estímulos para, através da fagocitose, matar ou dirigir o estímulo. Além da fagocitose, o controle desse estímulo também pode ocorrer por liberação de enzimas proteolíticas de degradação, por mediadores químicos e por espécies reativas ao oxigênio (ACKERMANN, 2009).

As células existentes na inflamação são leucócitos, de variados tipos, tais como neutrófilos (pioneiros), eosinófilos, mastócitos, basófilos, fagócitos mononucleares ou macrófagos e linfócitos, estes dois últimos muito atuantes na inflamação crônica (ACKERMANN, 2009).

O processo inflamatório é composto por diversas partes interatuantes e não é objeto desse estudo descrever cada um dos processos e mediadores que compõe o evento em geral, já que muitos deles não são correlatos especificamente ao tema desta pesquisa. Entretanto, é importante destacar que na célula inflamatória são amplamente produzidos mediadores químicos após a ativação da inflamação, o que faz com que a resposta inflamatória se perpetue, já que são pro-inflamatórios, ou seja, promovem ou retroalimentam os processos de

inflamação. Esses mediadores são também responsáveis pelos sinais clínicos da inflamação (ACKERMANN, 2009).

Entre os mediadores mais importantes estão eicosanóides, oxidantes biológicos, citocinas, fatores de adesão e enzimas digestivas. Os anti-inflamatórios, especificamente, atuam somente sobre os três primeiros mediadores mencionados. Durante a fase aguda, são produzidas somente quantidades moderadas desses mediadores inflamatórios, induzidos pelo NF-kB (fator de transcrição). Ao passo que, na fase crônica, há relevante aumento na produção de mediadores inflamatórios e, isso parece desempenhar um papel em estados mórbidos como o câncer (WOODFORK; DYKE, 2016).

Os sistemas enzimáticos plasmáticos atuam de forma coletiva e interdependente formando mediadores inflamatórios derivados das proteínas plasmáticas. Além desses sistemas enzimáticos, as células que já compunham o tecido e as que migram para o local após o início do processo inflamatório também liberam mediadores químicos inflamatórios, que compostos por seis classes principais de mediadores associados a células (RINGLER, 2009).

1. Citocinas.
2. Metabólitos do ácido araquidônico (AA).
3. Acetil-gliceril-éter-fosforilcolina (AGEPC) ou fator ativador das plaquetas (PAF).
4. Aminas vasoativas.
5. Constituintes granulares, exceto aminas vasoativas.
6. Reagentes oxidantes.

Para direcionar a análise dos mediadores, destaca-se o funcionamento do chamado ácido araquidônico (AA), mediador bastante importante para este estudo. O ácido linoléico, ácido graxo essencial poli-insaturado, é esterificado no fígado para a produção do AA, que é um ácido graxo de 20 carbonos incorporado por diversos fosfolipídeos das membranas das células (RINGLER, 2009).

Quando há atuação de estímulos inflamatórios ou de mediadores químicos da inflamação, os lipídios presentes na membrana celular são reorganizados para a liberação do AA, que é um dos integrantes dos fosfolipídeos que compõe camadas das membranas de muitos tipos de células, mais presente, contudo, em células endoteliais e leucócitos (ACKERMANN, 2009).

Após a liberação do AA, que estava armazenado na membrana, o ácido poderá passar por dois processos de metabolização, diferenciados pelas enzimas que atuarão, cujos produtos são chamados eicosanóides. São sintetizados por duas classes de enzimas: ciclo-oxigenase, que tem como produtos prostaglandinas e tromboxanos; ou lipoxigenase, que tem como produtos, lipoxinas e leucotrienos (ACKERMANN, 2009).

Todavia, antes de ser metabolizado por uma das duas vias mencionadas, o AA precisa ser liberado pela bicamada lipídica de diversos tipos de células, mas especialmente de células endoteliais e leucócitos. (RINGLER, 2000). O AA é liberado pela ação da fosfolipase A₂, que pode liberar o ácido para o citoplasma (fosfolipase citoplasmática – FLA2c) ou para o meio extracelular (fosfolipase A₂ solúvel – FLA2s). Com a súbita elevação de cálcio, possibilitada porque o cálcio intra e extracelular é transportado para o citoplasma da célula, o retículo endoplasmático é ativado e libera a fosfolipase A₂, reorganizando os lipídeos e, assim, liberando por meio de hidrólise o AA.

O ácido araquidônico livre é metabolizado por uma das três vias: (1) a via da COX para formação de prostaglandinas e tromboxanos; (2) a via da lipoxigenase para a formação de leucotrienos e lipoxinas; e (3) a via do citocromo p45 para a formação de ácidos epoxieicasatetraenoicos (HPETE e HETE). Existem três tipos de isoenzimas da COX – COX -1, COX-2, COX-3 – que são de fato, componentes da prostaglandina H sintase e trabalham junto com um grupo heme peroxidase. A isoenzima COX-1 é expressa constitutivamente, está presente em quase todos os tecidos e é considerada uma enzima de manutenção com papéis fisiológicos na hemostasia e gastroproteção. A expressão da isoenzima COX-2 é induzida por estímulos endógenos e exógenos, e ocorre localmente nos sítios da inflamação. Está presente nos leucócitos, células endoteliais dos vasos sanguíneos e fibroblastos sinoviais. A isoenzima COX-3 é uma variante da COX-1 (também chamada COX-1b ou COX-1v) (ACKERMANN, 2009).

Na primeira das formas de metabolização do AA, pela atuação da ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2 ou COX-3), tem-se como produtos prostaglandinas e tromboxanos.

Detidamente, a COX-1 é benéfica e já aparece na constituição dos organismos, está presente em quase todos os tecidos, e é responsável pela manutenção, homeostasia e gastroproteção dos organismos.

Sobre a COX-2, é produzida por estímulos endógenos e exógenos e está restrita ao local da inflamação, no entanto, acredita-se que predomina durante a inflamação crônica (WOODFORK; DYKE, 2016). Está presente nos leucócitos, células endoteliais dos vasos sanguíneos e fibroblastos. Conforme esquematização na tabela 2 (DUDZINSKI; SERHAN, 2014):

Tabela 2 – Comparação entre COX-1 e COX-2.

| Propriedade | COX-1 | COX-2 |
|----------------------|---|--|
| Expressão | Constitutiva | Induzida; normalmente não está presente na maioria dos tecidos. |
| Localização tecidual | Aparece em todos os tecidos | Tecidos inflamados e ativados e neoplásicos. |
| Localização celular | Retículo endoplasmático (RE) | RE e membrana nuclear |
| Função | Proteção e manutenção | Funções pró-inflamatórias e mitogênicas |
| Indução | Em geral nenhuma indução | Induzida |
| Inibição | Farmacológica, anti-inflamatórios não esteroidais | <i>In vivo:</i> Glicocorticóides anti-inflamatórios, Farmacológica: inibidores seletivos da COX-2. |

Por fim, a COX-3, é uma variante da COX -1 está presente em abundância no córtex cerebral de cães, endotélio cerebral, fígado e tecido nervoso de roedores.

Os metabólitos do AA da via das COX geram uma prostaglandina intermediária (PGH₂) que é convertida em pelo menos 5 tipos (PGD₂, PGF₂, PGE₂, PGI₂ E TXA₂). Dependendo de qual tipo de célula é atacado, há maior ou menor concentração dos tipos de prostaglandina (ACKERMANN, 2009, p. 126-127).

A seguir, na tabela 3, seguem esquematizadas as respostas de cada um dos tipos de prostaglandina a partir da inflamação (Cf. ACKERMANN, 2009; RINGER, 2000; DUDZINSKI, SERHAN, 2014; TASAKA, 1999):

Tabela 3- Respostas de cada um dos tipos de prostaglandina a partir da inflamação.

| Tipo de prostaglandina | Funções |
|---|---|
| D ₂ (PGD ₂) | Vasodilatação (arteriolar) |
| E ₂ (PGE ₂) | Vasodilatação, sensibilização à dor, secreção do ácido gástrico, manutenção do canal arteriolar pérvio, edema, aumento da permeabilidade vascular produzido por outros mediadores químicos. |
| F ₂ (PGF ₂) | Vasodilatação e tônus vascular. |
| Prostaciclina (PGI ₂) | Vasodilatação, citoproteção gástrica, sensibilização à dor, inibição da agregação plaquetária, manutenção do canal arteriolar pérvio, ativação de células inflamatórias e aderência de neutrófilos. |
| Tromboxana A ₂ (TXA ₂) | Agregação plaquetária, vasoconstrição, supressão da aderência de neutrófilos. |

Na segunda via metabólica do AA, por meio da ação da lipoxigenase, são produzidos os eicosanóides denominados leucotrienos e lipoxinas. Trabalhando conjuntamente, as prostaglandinas e os leucotrienos modificam a permeabilidade vascular quando há resposta inflamatória (RINGER, 2000). Os leucotrienos são divididos em quatro categorias, descritas na tabela 4 (RINGLER, 2000; DUDZINSKI, SERHAN, 2014; ACKERMANN, 2009):

Tabela 4 - Divisão os leucotrienos.

| Leucotrienos | Funções |
|--|---|
| E ₄ (LTE ₄) C ₄ (LTC ₄) D ₄ (LTD ₄) | Efeito contrátil na musculatura lisa, promoção do aumento da permeabilidade vascular, vasoconstritoras. |
| B ₄ (LTB ₄) | Estímulo de efeitos dos leucócitos, como quimiotaxia, fagocitose, desgranulação, digestão, aumento da permeabilidade microvascular e da adesão de leucócitos. |

O segundo produto da lipoxigenase é a lipoxina, que é dividida em duas subespécies (LXA4 e LXB4), contudo, a função desses compostos é controversa (DUDZINSKI; SERHAN, 2014).

Desta forma, pode-se afirmar que os processos que integram a inflamação são finamente regulados, positiva e negativamente, pelos mediadores químicos, de forma que a modificação da quantidade de um mediador com determinada função imediatamente alterar os efeitos produzidos em toda a cascata inflamatória.

4. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS E NÃO ESTEROIDAIIS

Mesmo com a impossibilidade de conter totalmente os mecanismos da inflamação, diversas pesquisas em medicina veterinária permitiram o conhecimento de interações biológicas fundamentais nas fases fluídicas, celulares e reparadoras da resposta inflamatória aguda. Além disso, hoje se conhece grande parte dos estímulos e mediadores que participam também da resposta inflamatória crônica, como resultado, diversos fármacos foram desenvolvidos e usados para reduzir a severidade da resposta inflamatória, por modular vias biológicas definidas na cascata inflamatória (ACKERMANN, 2009).

O desenvolvimento dos fármacos mais direcionados, específicos e quimicamente eficazes possibilita o combate de algumas doenças, pois permite modificar precisamente a resposta inflamatória com fármacos anti-inflamatórios.

Especificamente sobre os mediadores químicos que influenciam a inflamação, os fármacos atuam evitando sua liberação, inibindo suas ações ou tratando as respostas fisiológicas a eles (BOOTHE, 2003).

Para controlar os processos inflamatórios são utilizadas substâncias chamadas, logicamente, de anti-inflamatórios, que são divididos em esteroideais e não-esteroideais (TASAKA, 1999). Desta forma, para que se escolha o anti-inflamatório ideal, deve-se considerar a situação do paciente, bem como as respostas dele ao tratamento.

4.1 Anti-inflamatórios não-esteroideais (AINES)

Os anti-inflamatórios não-esteroideais (AINES) tem várias ações terapêuticas, tendo como efeitos analgésicos, antipiréticos e controladores da inflamação. Essas consequências só são possíveis porque há uma ação inibitória atuante nas enzimas que metabolizam o AA, como visto, a ciclo-oxigenase e a lipoxigenase (TASAKA, 1999).

Especificamente os AINES que inibem a atuação da COX atuam porque impedem que ocorra a primeira fase da produção de prostaglandinas (canal da enzima). Desta forma, o AA não é metabolizado. Esse resultado varia de acordo

com a dosagem e o fármaco utilizado (HADSON; MADDISON, 2010). Os AINES têm sua potencia diretamente proporcional à inibição da síntese de prostaglandina (BOOTHE, 2003).

A maioria dos fármacos anti-inflamatórios reduz em diferentes proporções a COX-1 e a COX-2 (TASAKA, 1999). O que influencia para a ligação do anti-inflamatório com a uma ou com a outra COX é determinado pela diferença cinética existente entre as formas das enzimas (HADSON; MADDISON, 2010).

Os anti-inflamatórios não seletivos, ou seja, que inibem tanto a COX-1 como a COX-2 possuem conformação mais estreita, o que permite que eles se liguem ao canal de qualquer tipo de enzima. Os AINES mais largos são seletivos, ou seja, tem facilidade para se ligar à COX-2, mas entram com mais dificuldade no canal da COX-1 (HADSON; MADDISON, 2010).

Quanto menor a concentração de droga necessária para inibir mais a COX-2 do que a necessária para reduzir a COX-1, mais seguro e eficaz o fármaco é (BOOTHE, 2003). Portanto, uma droga que consegue reduzir a concentração de COX-2 em maior proporção do que reduzir a COX-1, que é benéfica para os tecidos, é uma droga provavelmente mais segura. Relatos sugerem que o pico de atividade analgésica e anti-inflamatória ocorre quando a COX-2 é inibida em mais do que 80% (IC_{80}). Similarmente, é sugerido que os efeitos colaterais gastrointestinais são mais freqüentes quando a COX-1 é inibida em mais do que 10 a 20% (IC_{10} ou IC_{20}), sabendo que os valores de IC_{50} indicam a habilidade do fármaco em inibir 50% da enzima.

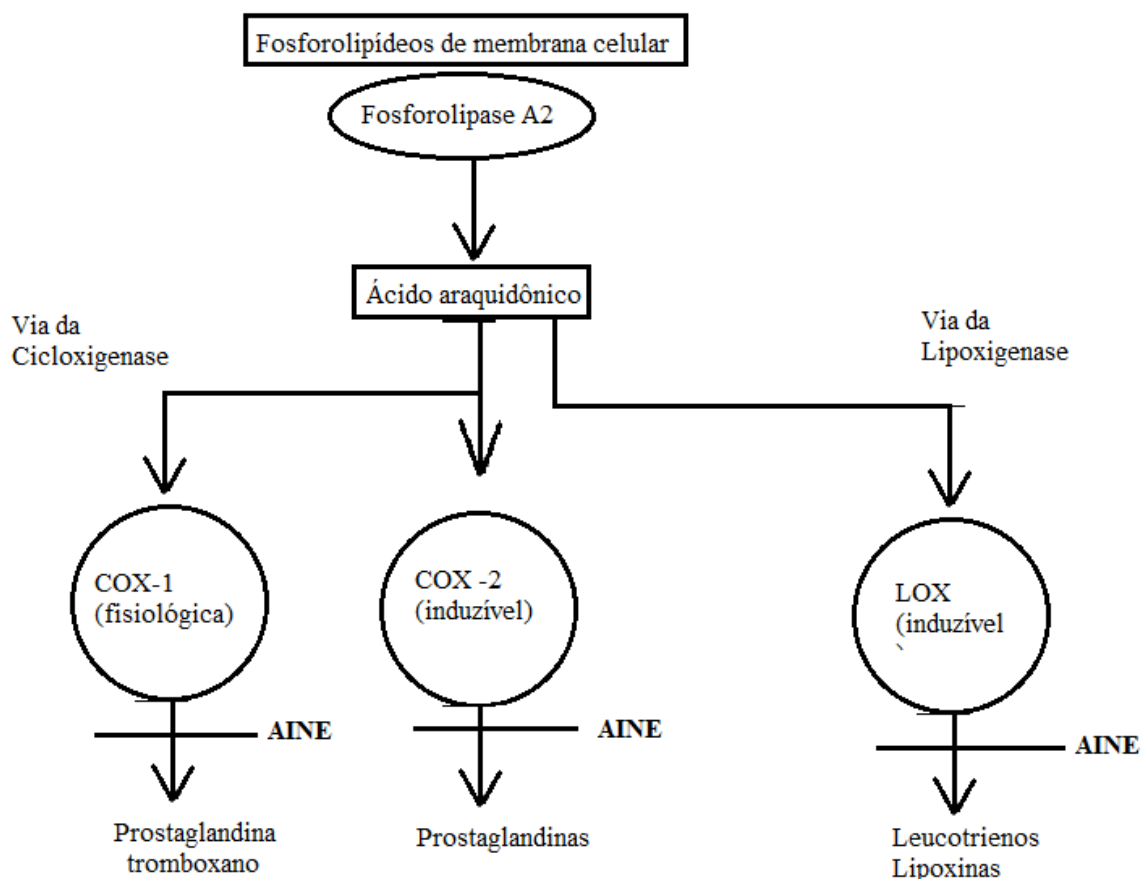


Figura 2: Os AINES agem pela inibição de componentes das vias da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase (HADSON; MADDISON, 2010).

A utilização dos AINE realiza-se via oral ou via parenteral. No primeiro modo, são melhores absorvidos pelo intestino delgado ou pelo trato gastrointestinal superior e, como a maioria dos AINE são ácidos fracos, a absorção em cães e gatos é facilitada pelo pH reduzido do fluido gástrico. Pela segunda via, parenteral, são bem absorvidos pela via subcutânea e intramuscular (HADSON; MADDISON, 2010).

Os AINE, compostos em sua maioria por ácidos fracos, ficam altamente concentrados nos locais de inflamação, que possuem o pH mais baixo e, por isso, tem maior afinidade com os tecidos lesados (TASAKA, 1999). Além disso, os AINE se ligam em mais de 90% dos casos a proteínas, o que faz com que sobre um pequeno volume, menos de 10%, para distribuição livre e, como visto, o exsudato inflamatório é rico em proteínas. Este é outro fator que, junto com o baixo pH, possibilita que o fármaco se acumule no local da inflamação.

A eliminação dos AINE ocorre, prioritariamente, por metabolismo hepático, ao passo que os metabólitos conjugados são eliminados pelo sistema renal, através de filtração glomerular e excreção tubular. Contudo, parte desses metabólitos também pode ser eliminada pela via da bile. Em algumas espécies de AINE a eliminação pode ocorrer parcialmente sem sofrer qualquer modificação, por secreção tubular ativa (HADSON; MADDISON, 2010; BOOTHE, 2003).

Por fim, é importante destacar que pelo fato de não permitirem a excessiva liberação de eicosanóides, o que diminui a sensibilização dos nociceptores (receptores de dor), os AINE tem recebido muita atenção por essa ação analgésica. Não produzem sedação ou ataxia e permitem uma recuperação mais rápida da anestesia e não causam tolerância ou dependência farmacológica, ao contrário dos analgésicos opióides, o que faz com que o uso de AINE tenha recebido bastante atenção. Desta forma, a decisão acerca do uso ou não de AINEs deverá levar em consideração o caso clínico do paciente, já que os efeitos serão potencializados caso haja problemas hepáticos ou renais (TASAKA, 1999).

4.2 Glicocorticóides

Diversas espécies de esteróides são produzidas a partir do colesterol no córtex adrenal e liberadas na circulação. Os esteróides com efeito no metabolismo intermediário (glicocorticóides) são produzidos majoritariamente nas camadas da adrenal, denominadas zona fasciculada e reticular (FERGUSON; HOENIG, 2003).

Buscando atingir os mesmos efeitos dos glicocorticoides produzidos no interior dos organismos, a indústria química passou a sintetizar medicamentos com efeitos dos hormônios glicocorticoides. Contudo, as substâncias sintéticas possuem maior grau glicocorticoide e menor atividade mineralocorticoide em relação ao cortisol endógeno (HADSON; MADDISON, 2010).

Em uma terapia com glicocorticóides, iniciada por seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, é preciso atingir um equilíbrio entre o controle da doença clínica e o potencial de indução dos efeitos secundários, porque esses hormônios não têm propriedades seletivas e, assim, podem afetar outros sistemas do corpo (DAGLI, 1999).

Os glicocorticóides atuam atravessando a membrana das células do tecido em que irão atuar e se ligam aos receptores esteróides intracitoplasmáticos. O complexo formado passa para o núcleo e se liga ao DNA para modificar a transcrição genética e, finalmente, a produção de proteínas que controlam muitos processos celulares. Uma peculiaridade importante é a de que a concentração de receptores para glicocorticóides em gatos é cerca de 50% menor que a dos cães (DAGLI, 1999).

Os glicocorticóides têm diversos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores que controlam os efeitos não exigidos da resposta inflamatória. Entre eles estão: atuação nos leucotrienos de forma a diminuir a migração de neutrófilos ao sítio da injúria; limitação da capacidade de eliminar organismos invasores, por meio de metabolismo oxidativo e de macrófagos; interferência na apresentação de antígeno ao anticorpo da membrana dos monócitos fagocitários; estabiliza a membrana, o que faz com que a liberação de mediadores químicos pró-inflamatórios seja inibida; linfopenia, sendo os linfócitos T mais afetados que os linfócitos B; ação antagônica do fluxo sanguíneo capilar, da vasodilatação, e da vasoproliferação, o que estabiliza a integridade imunovascular (JERICO, 1999; HANSON; MADDISON, 2010). Para este estudo é muito importante o mediador químico conhecido como prostaglandina, que quando é suprimida por ação dos glicocorticóides e tem como resultado o aumento da produção da proteína lipocartina. Esta proteína inibe a fosfolipase A₂, reduzindo a liberação do AA que permanece estocado na membrana celular (FERGUSON; HOENIG, 2003).

A seguir, retoma-se a Figura 2 para neste momento, com enfoque na atuação dos glicocorticóides:

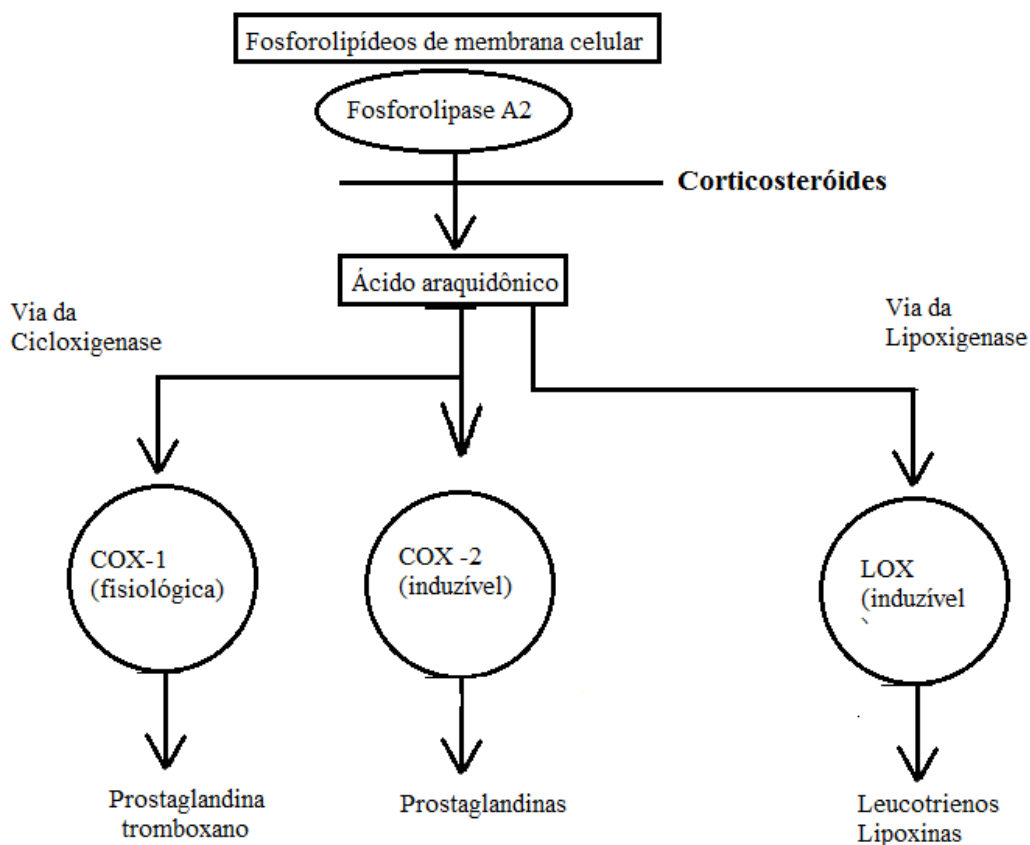


Figura 2 - Os corticosteróides agem ao inibir a atividade da Fosforolipase A₂, prevenindo a formação do AA.

Os glicocorticóides podem ser aplicados por via tópica, oral, subcutânea, intramuscular, intralesional e intravenosa, sendo bem absorvidos de qualquer sítio de administração (DAGLI, 1999).

Os glicocorticóides são inativados em sua maioria, após sofrer processos de oxidação, redução, hidroxilação e conjugação no fígado. Contudo, alguns tipos, como a prednisona e a cortisona conseguem usar as vias hepáticas para se tornarem ativos, respectivamente se tornando prednisolona e hidrocortisona. Mais de 70% dos corticóides são metabolizados no fígado, mas outros sítios também têm essa capacidade, como o tecido renal. Após a transformação em compostos hidrossolúveis, majoritariamente são excretados pela via renal e parte dos metabolizados é excretada pela rota intestinal, depois de ser adicionada à bile (DAGLI, 1999).

5. PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DE CÂNCERES

Para compreender a relação entre os fenômenos da inflamação e dos cânceres, devem-se retomar as lições de mais de um século de Rudolph Virchow, que afirmou que com a proliferação celular em uma inflamação crônica há a natural promoção tumoral. (COSTA, 2010; SILVA, 2013).

Além disso, o professor polonês defendeu a presença de leucócitos em tecidos neoplásicos. (SILVA, 2013). Tal informação foi confirmada por outros pesquisadores, que provaram a grande presença de neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, linfócitos e histócitos em tumores. Isso porque, as células inflamatórias, fonte de prostaglandinas, leucotrienos e espécies reativas de oxigênio, são atraídas pelas quimiocinas e citocinas, produzidas pelas células tumorais e por células que estão no interior da massa tumoral, como células polimorfonucleares e mononucleares. (COSTA, 2010; KUSEWITT; RUSH, 2007).

Segundo Kusewitt e Rush (2007) a inflamação parece não ser uma proteção contra tumores, porque muitas condições inflamatórias crônicas aumentam o risco de câncer nos órgãos relacionados. Como mencionado anteriormente, no processo inflamatório há produção de COX -2, que gera subsequente produção de prostaglandina nas células tumorais.

Por isso, alguns mecanismos foram sugeridos para relacionar a produção da COX -2, existente nas células tumorais, e o processo de transformação de células normais em cancerígenas, conhecido como carcinogênese. Entre esses mecanismos estão: a inibição da apoptose, o estímulo angiogênese e à proliferação celular, aumento da capacidade de invasão tumoral (o que facilita metástase) e a supressão do sistema imune (JARK et al., 2011).

A COX-2 presente nas células reduz a apoptose, ou seja, aumenta o tempo de vida das células. Por isso, nas células neoplásicas a COX-2 permite mutações genéticas sucessivas, o que faz com que o tumor evolua. Conseqüentemente, o uso de inibidores de COX-2 pode levar ao aumento das proteínas pró apoptóticas, como a Bad e à redução de proteínas que inibem a apoptose, como o Bcl-2, Bcl-xL ou survivina (JARK et al., 2011).

Com o crescimento vascular e, consequentemente, com a angiogênese, as células neoplásicas são nutridas e, portanto, o tumor encontra vias de disseminação e pode sofrer metástase. Desta forma, a grande quantidade de COX-2 também atua no crescimento dos tumores por estimular a angiogênese. Há comprovação de que o uso anti-inflamatórios – seletivos ou não de COX-2 – reduz o processo de angiogênese por efeitos diretos no endotélio vascular (JARK et al., 2011).

Estudos de câncer de cólon também já confirmaram que maiores quantidades de COX-2 aumentam as possibilidades de invasão celular e de metástase quando comparadas a quantidades reduzidas dessa enzima. (JARK et al., 2011) Para a ocorrência da metástase, sabe-se que é preciso que células percam sua capacidade de adesão à massa tumoral inicial e consigam se mover e invadir novos tecidos. Essa invasão é possibilitada pelo aumento da COX-2, que gera o aumento na atividade de enzimas, como as metaloproteinases, responsáveis pela digestão do colágeno na matriz intercelular, o que rompe as barreiras à metástase (JARK et al., 2011).

Por fim, mais um mecanismo que relaciona a inflamação com os cânceres é a supressão do sistema imune, já que em situações de normalidade o organismo consegue destruir clones de células modificadas e combater células tumorais já formadas. Isso porque, esse sistema atua combatendo células neoplásicas, o que foi atestado por casos em que há extinção do tumor espontaneamente, pela imunossupressão constante em pacientes com câncer, pela existência de infiltrados linfóides em tumores sólidos e pela redução de tumores apenas com o uso de substâncias imunomoduladores, embora estes casos sejam mais raros (JARK et al., 2011).

Os linfócitos B e T, as linfocinas, as células *Natural Killers*, a liberação de interleucinas (resultado da síntese de células T não responsivas) são todos reduzidos com o aumento da COX-2 e, assim, com o aumento de prostaglandina. A quantidade de mecanismos imunes que são afetados pelo aumento da expressão de COX-2 é tamanha que favorece o desenvolvimento de tumores. (JARK et al., 2011).

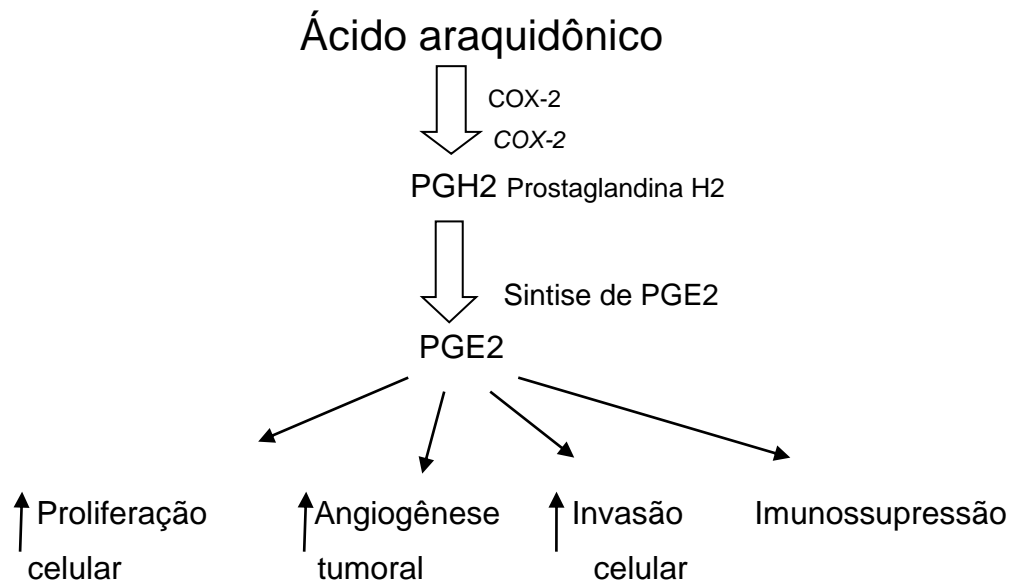


Figura 4: Síntese de PGE2 a partir da COX-2, e a sua influência no desenvolvimento tumoral (ARENALES; BASSO; CALDERÓN, 2014).

6. USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER EM ANIMAIS

6.1 Potenciais terapêuticos dos inibidores da COX-2 (AINES) em processos neoplásicos.

Sabendo que existem provas que a COX-2 existe em tumores, utilizar substâncias que reduzam a COX-2 é uma possível alternativa com benefícios na prevenção ou na terapia de tumores (HORTA; CUNHA, 2013). Alguns estudos apontam que o uso de AINEs está relacionado à redução do risco de vários cânceres, o que gera a hipótese de que o uso em longo prazo de AINEs reduz a ocorrência de tumores e as mortes relacionadas a estes. Devido a estudos in vitro, sugere-se, ainda, que essa atuação dos AINEs nos cânceres deve-se à capacidade dos fármacos de inibirem a produção de prostaglandinas (SILVA, 2013).

Pacientes que utilizavam AINEs para reduzir a dor, devido a tumores gastrintestinais, tiveram uma regressão em suas massas tumorais. A partir dessa observação, estudos posteriores comprovaram que com o uso regular de AINEs ocorre a redução de 40 a 50 % do risco de progressão de câncer de colo e de reto (JARK et al., 2011).

Contudo, apesar de tais evidências, os estudos sobre a supramencionada relação entre AINEs e cânceres ainda são escassos. A maioria das referências encontradas tem como objeto de estudo o câncer em células de transição da bexiga, tratado com piroxicam. Ademais, a maioria dos trabalhos publicados trata somente de pesquisas realizadas em cães (HORTA; CUNHA, 2013).

Na tabela 5 estão os resultados diversos experimentos em cães, que apontam com uso de inibidores de COX-2 em neoplasia de bexiga, quando utilizados:

Tabela 5 – Estudos realizados com uso de AINEs associados ou não a quimioterapia de cânceres em células de transição da bexiga (JARKet al. 2011).

| Grupo de drogas | Remissão Completa | Remissão parcial | Doença estável | Progressão neoplasia |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Apenas AINEs | nenhum | 33% | 50% | 17% |
| Quimioterapia + AINEs | 25% | 50% | 25% | 0% |
| Apenas Quimioterapia | nenhum | nenhum | 50% | 50% |
| Quimiot. + AINEs n:29 | 0 | 11 | 13 | 5 |

Estudos realizados *in vitro* e em seres humanos correlacionaram a redução do crescimento do tumor devido à modulação da taxa de apoptose celular e à diminuição de fatores de crescimento endotelial relacionados à angiogênese (JARKet al. 2011).

Pesquisas realizadas por meio da aplicação em camundongos de inibidores seletivos para a COX-2 (AINE) no tratamento de neoplasias mamárias comprovaram que majoritariamente reduziu-se o desenvolvimento do tumor mamário e o tamanho de tumores pré-existentes doença (HORTA; CUNHA, 2013; ARENALES; BASSO; CALDERÓN, 2014; CAMARGO, 2009; RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010).

Como o tema é importante para cães e gatos, devido à larga incidência do câncer de mama, vários outros estudos foram desenvolvidos para analisar como a COX-2 atua em neoplasias mamárias e como ocorria a reação ao uso de AINEs beneficiando amplamente o prognóstico da doença (HORTA; CUNHA, 2013; ARENALES; BASSO; CALDERÓN, 2014; CAMARGO, 2009; RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010).

Algumas hipóteses de tratamento foram testadas. Entre elas, diversas pesquisas compararam cadelas com neoplasia mamária tratadas exclusivamente com quimioterapia ou exclusivamente com AINEs. Concluiu-se que a sobrevivência e a estabilidade do câncer, até que ocorra uma progressão, foram muito maiores

para as cadelas tratadas somente com AINE, além de apresentarem melhorias clínicas. No caso dos tratamentos com quimioterápicos há um intervalo de tempo de estabilidade do tumor e sobrevida são muito mais curtos (HORTA; CUNHA, 2013).

Além disso, concluiu-se que quando os dois tratamentos eram realizados concomitantemente após a cirurgia de retirada da mama, foi verificado menos casos de remissão ou metástase para outros órgãos. Por exemplo, animais tratados apenas com quimioterapia sobreviveram 14 dias, enquanto os tratados somente com AINE tiveram uma sobrevida de 171 dias (HORTA; CUNHA, 2013).

A relação entre a presença da COX-2 e os tumores tem sido estudada, como visto, em diversos tipos de tumores de seres humanos e de cães. Por isso, o uso de inibidores de COX-2 tem sido estudado de acordo com a expressão dessa enzima em cada tipo de câncer (RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010; ARTOZQUI, 2009).

A partir da investigação da presença de COX-2 e/ou Prostaglandinas em diversos tipos de tumores, vários estudos realizados na Medicina Veterinária permitiram o mapeamento dos resultados apresentados na tabela a seguir (RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010; ARTOZQUI, 2009):

Tabela 6 – Porcentagem de tumores caninos que expressam COX-2.

| Tipo de tumor | Expressão COX-2 |
|---|-----------------------------|
| Carcinoma de Células Escamosas orais | 65-100% |
| Carcinoma de Células Escamosas cutâneos | 100% |
| Melanomas orais | 60% |
| Carcinoma prostático | 56-75% |
| Carcinoma de Células de Transição urinários | 58-100% |
| Tumores mamários | Depende do tipo histológico |
| Carcinomas coloretais | 65% |
| Carcinomas nasais | 73-87% |
| Osteosarcomas | 23-79% |
| Linfomas | 0% |
| Sarcoma histiocíticos | 0% |
| Hemangiossarcomas | 0% |
| Mastocitomas | 0% |

Os tumores que apresentam maior taxa de COX-2 são os de células transicionais do sistema urinário e os cutâneos de células escamosas. Outras neoplasias que também apresentam expressão significativa da enzima são os carcinomas orais de células escamosas, o prostático, o nasal, o coloretal, o melanoma oral e o carcinoma de células de transição urinário (RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010).

Estudos realizados em linfomas, sarcomas histiocíticos, hemangiossarcomas e mastocitomas ainda não conseguiram demonstrar a presença da COX-2 em cães ou gatos (RAMOS; VOLPATO; LOPES, 2010). Ao fim, devido à diversidade histológica dos tumores mamários, já se pode concluir que há grande variação na expressão da COX-2 na dependência do tipo (ARTOZQUI, 2009). Por exemplo, estudos realizados indicam que 24% dos adenomas e 56% carcinomas mamários expressam COX-2 (ARTOZQUI, 2009).

Mesmo sem precisar exatamente qual a porcentagem de COX-2 que será encontrado em um tumor mamário, é certo que as células mamárias malignas têm a enzima em maior expressão quando comparada com neoplasias mamárias benignas. Outra comprovação indica que quanto menos diferenciado o tumor, maior é a intensidade da expressão de COX-2 e, portanto, quando mais diferenciado menor a existência da enzima.

6.2 Uso dos glicocorticoides em neoplasias

Por existirem vários casos em que há pacientes com linfoma, mas os proprietários não aceitam a realização de quimioterapia, os animais podem se beneficiar da terapia com corticoides, levando a redução significativa dos linfonodos ou órgão acometidos pela neoplasia, porém a limitação desse tratamento é que normalmente são remissões parciais e de curta duração.

Os hormônios podem produzir remissão em alguns tipos de neoplasias, por possuírem citotoxicidade para as células tumorais. Todavia, os mecanismos que compõem essa remissão ainda não são conhecidos. Em Medicina Veterinária os glicocorticóides têm apresentado bons resultados no tratamento de neoplasias, tais como neoplasias hematopoiéticas, linfóides e mastocitomas (DAGLI, 1999).

Apesar do mecanismo exato de ação não estar amplamente descrito, sugere-se, por exemplo, que esses fármacos apresentam capacidade de linfólise, destruindo dessa forma células de linfoma (DAGLI, 1999).

Existem possibilidades em que a imunossupressão pode ser usada como terapia para determinados tipos de neoplasias, como as linfoides. Os glicocorticoides são substâncias anti-inflamatórias e imunomoduladoras, atuando sobre linfócitos, monócitos, macrófagos, e neutrófilos (DAGLI, 1999).

Essas substâncias também são utilizadas em edemas ou reações inflamatórias quando a neoplasia está no tecido nervoso (cérebro). Nesse contexto a utilização de glicocorticóides é baseada na diminuição da inflamação peritumoral levando ao controle dos sinais clínicos, não apresentando efeito direto sobre as células neoplásicas que dão origem aos tumores cerebrais (ROGERS; COPPOC, 2003; JERICO, 1999).

Além disso, há elevação do humor, estimula o apetite e reduz a reação das células morrendo com o uso de glicocorticóides. Desta forma, há elevação da qualidade de vida dos animais, por amenizar as complicações secundárias do câncer (ROGERS; COPPOC, 2003).

A seguir, apenas para ilustrar o tema, apresentam-se as principais características de hormônios que atuam como substâncias antineoplásicas em Medicina Veterinária (DAGLI, 1999):

Tabela 7 - Principais hormônios usados como agentes antineoplásicos em Medicina Veterinária.

| Agentes | Indicações |
|----------------------------|--|
| Prednisona ou prednisolona | Neoplasias linfóides, mastocitomas, neoplasias cerebrais |
| Dexametasona | Neoplasias cerebrais, mastocitomas |

Além do uso isolado dos glicocorticóides eles também são usados em associação com quimioterápicos para alguns tumores como: linfomas, mastocitomas, leucemias e mielomas. Na tabela 8 estão descritos alguns protocolos quimioterápicos com a utilização dos glicocorticóides para essas neoplasias.

Tabela 8 - Uso de quimioterapia com glicocorticóides sugeridos para o tratamento de algumas neoplasias em Medicina Veterinária.

| Tipo de neoplasia | Principais protocolos de tratamento |
|---------------------------|---|
| Linfomas | CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina, vincristina + prednisona) COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) |
| Mastocitomas | Triancinolona intratumoral + corticosteróides Vimblastina + prednisona |
| Leucemia linfóide aguda | CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina, vincristina + prednisona) COP (ciclofosfamida + vincristina + prednisona) |
| Leucemia linfóide crônica | Clorambucil + prednisolona |
| Mieloma múltiplo | Melfalano + prednisona |

6.3 Uso de anti-inflamatórios no controle da dor em neoplasias.

Para saber como é possível controlar a dor, é importante destacar que diversos processos de inflamação ativam a dor, entre eles:

- (1) Ativação das fibras nervosas sensoriais, que são estimuladas quando os mecanorreceptores são movimentados pela expansão do tecido, alterado pela maior presença de fluidos;
- (2) Percepção de mudanças na temperatura sistêmica ou localizada pelos termorreceptores;
- (3) Funcionamento dos próprios receptores de dor.

Como a prostaglandina, PGE₂, está intimamente relacionada com a dor, adiminuição de PGE₂, causada pela inibição das enzimas COXs é um fator que reduz a dor (ACKERMANN, 2009).

Acredita-se que ao menos 30% dos tumores em cães e gatos possuem uma quantidade de dor importante no momento do diagnóstico em cães. Os tumores mais relacionados ligados à dor são os que aparecem na cavidade oral, no osso, trato urogenital, olhos, raízes nervosas, nariz, trato gastrointestinal e pele (RAUBER, 2012).

Não só por dever, mas também por obrigações éticas, o médico veterinário precisa encontrar meios que aliviem a dor dos pacientes. Além do viés ético, é preciso amenizar essa dor porque ela produz diversos efeitos colaterais no animal, podendo ser fisiológicas, psicológicas ou podendo agravar o estado clínico geral do paciente oncológico. (RAUBER, 2011).

Os fármacos mais utilizados são os AINEs, pois são mais indicados para o tratamento de câncer, sobretudo em casos de invasão óssea. (RAUBER, 2011).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência de Normas e Pesquisa para Cuidados com Saúde criaram um guia para o uso de analgésicos no manejo da dor advinda do câncer. Esse guia pode ser baseado em três etapas, de acordo com a intensidade da dor, que poderá ir de moderada a intensa. Inicialmente, para tratar a dor de pequena e média intensidade, há uso de AINEs com ou sem outros fármacos adjuvantes. Para dor moderada, não resolvida por AINEs, há o uso de analgésicos opióides fracos com o uso ou não de AINEs como adjuvantes. Por fim, para o tratamento de dor moderada ou severa, os AINEs não são mais eficazes, devendo ocorrer o tratamento com determinados opióides ou analgésicos narcóticos (ANTUNES; MORENO; GRUMADAS, 2008).

Já os glicocorticóides têm sua participação como auxiliar no controle da dor, o que aumenta as características analgésicas dos opióides. Ademais, essas substâncias são importantes no tratamento de tumores que causem compressão do cérebro ou da medula espinhal (ANTUNES; MORENO; GRUMADAS, 2008).

7. LIMITAÇÕES AO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS E SEUS EFEITOS ADVERSOS

7.1 Anti-inflamatórios não-estereoidais (AINEs)

Apesar dos benefícios obtidos com o uso de AINEs, estes também induzem indesejáveis efeitos colaterais, sobretudo nos sistemas gastrointestinal, hematopoiético e renal, podendo criar risco de morte. Os efeitos de intoxicação mais comuns são vômito, diarreia, manifestações circulatórias e depressão do sistema nervoso central (BOOTHE, 2003).

Como visto anteriormente, os efeitos da COX-1 e da COX-2 são diferentes, respectivamente, constitutiva e inflamatória, logo, se considerou a possibilidade da criação de fármacos que atuassem com maior seletividade sobre a COX-2, para que somente a atividade inflamatória fosse controlada (HANSON; MADDISON, 2010).

Nesse sentido, foi comprovado que os AINEs que atuavam com maior seletividade sobre a COX-1 causavam maior toxicidade. Por isso, a seletividade por esta isoenzima se tornou um marco de segurança dos anti-inflamatórios e as pesquisas terapêuticas passaram a buscar a criação de AINEs que selecionasse em maior grau a COX-2 ou, alternativamente, reduzir a atividade contra a COX-1, o que aumenta tempo de tolerância do organismo ao fármaco (HANSON; MADDISON, 2010). Em outras palavras, surgiu a hipótese de que inibindo especificamente a COX-2, se conseguiria bloquear os mediadores químicos da inflamação, mas ainda existiriam os efeitos citoprotetores surgidos da atividade da COX-1 (DUDZINSK; SERHAN, 2014).

Sabendo-se que o principal fator toxicológico do uso de AINEs está relacionado ao sistema gastrointestinal, é que relevante o papel das prostaglandinas, PGI₂ e, sobretudo, PGE₂. Com o comprometimento do controle e da secreção do ácido gástrico, há conseqüente redução da secreção de bicarbonato, da barreira muco protetora, da epitelização e do fluxo sanguíneo da mucosa estomacal (HANSON; MADDISON, 2010; BOOTHE, 2003 ; TASAKA, 1999).

Esses mesmos tipos de prostaglandinas possuem, em regra, ação vasodilatadora nos rins, também liberam renina e influenciam a transferência de eletrólitos. A diminuição de prostaglandinas a certo nível causa a redução do fluxo de sangue para os rins e da filtração glomerular. Esse quadro de redução sanguínea gera graves danos renais e problemas orgânicos, no caso de intoxicação (TASAKA, 1999). Se o animal está saudável e hidratado, quando se reduz a produção renal de prostaglandina tem poucos efeitos. Contudo, se o animal estiver hipovolêmico, com grande retenção de sódio e tiver insuficiência renal preexistente, pode resultar em uma grave toxicidade renal (HANSON, MADDISON, 2010).

Além disso, pacientes geriátricos, pacientes com doenças cardíacas, renais ou hepáticas e pacientes que são tratados com drogas nefrotóxicas e nefroativas (diuréticos) também tem tendência à nefropatia (BOOTHE, 2003).

Sabe-se que todos os AINEs podem prejudicar a atuação dos elementos plaquetários, que estão relacionados à síntese do tromboxano. (BOOTHE, 2003). Esta prostaglandina é forte vasoconstritora e fomenta a agregação plaquetária. Por isso, em animais que passarão por procedimentos cirúrgicos ou que tenham tendência ao sangramento podem ser prejudicados pela redução da vasoconstrição e da agregação das plaquetas (HANSON; MADDISON, 2010).

Com a redução da síntese de tromboxano ocorre o aumento do tempo de sangramento, o que pode ocorrer após o uso de AINEs. Contudo, como o efeito existe ao longo de toda a vida das plaquetas, pode ocorrer sangramento depois da administração de fármacos que se ligam irresistivelmente a COX-1. Ao contrário, estudos com fármacos mais seletivos para COX-2, mesmo quando ministrados em altas doses, não mostraram prolongamento do tempo de sangramento (HANSON; MADDISON, 2010).

Por fim, de por todos os efeitos acima mencionados e pelas prostaglandinas atuarem em processos de gestação, não se recomenda o uso dessas substâncias em fêmeas prenhas. Para prevenir efeitos adversos, devem-se ampliar os intervalos entre aplicações de AINEs em neonatos e idosos, visto que seus rins e fígado não são totalmente funcionais (TASAKA, 1999).

7.2 Efeitos adversos do uso de corticoides em cães e gatos

Como as maiorias das terapias existem efeitos positivos e negativos nas terapias que utilizam os glicocorticóides. Positivamente, já há mapeamento de quais usos e efeitos serão atingidos. Por outro lado, com uso contínuo surgem vários efeitos indesejáveis (JERICO, 1999).

Devido à amplitude do rol dos efeitos que surgem com a alteração na produção de um hormônio, os glicocorticóides atuam como agentes moduladores de diversos sistemas. Um deles é o metabolismo sobre o qual os glicocorticóides têm efeitos hiperglicemiantes através do aumento da gliconeogênese nos tecidos extra-hepáticos e o aumento do posterior armazenamento hepático de glicogênio. Outrossim, os glicocorticóides diminuem a

absorção e a utilização de glicose pelos tecidos, e podem reduzir a expressão do receptor de insulina pelas células alvo, produzindo uma situação de contrariedade à atuação da insulina (FERGUSON, HOENIG, 2003).

Além dos efeitos supramencionados, a ação dos glicocorticóides potencializa a ação do hormônio paratireóide (PTH); inibe a absorção intestinal de cálcio (FERGUSON, HOENIG, 2003); faz com que ocorra redução na síntese protéica, aumento do catabolismo de proteínas e de lipídeos, o que resulta na mobilização de ácidos graxos e na realocação de gordura, principalmente no fígado (DAY, 2010).

Quanto ao equilíbrio hídrico e eletrolítico, tem-se que alguns glicocorticóides sintéticos podem induzir a retenção de Na⁺, Cl e água, e o aumento da excreção de K⁺ e H⁺ pelos túbulos renais, entre outros efeitos mineralocorticóides. (DAY, 2010). Contudo, quando aplicados em grandes doses, todos os AIE possuem algum tipo de atividade mineralocorticóide (FERGUSON; HOENIG, 2003).

Os glicocorticóides afetam ainda a diurese, ao aumentar a filtração glomerular e inibir os efeitos do hormônio antidiurético (ADH). Com o aumento da excreção renal, o metabolismo de cálcio também sofre alterações. (JERICO, 1999).

Efeitos gastrointestinais e hepáticos são os que mais restringem a utilização de glicocorticóides quando são cronicamente administrados (FERGUSON; HOENIG, 2003). No sistema gastrointestinal, há aumento da secreção de ácido gástrico, de pepsina, e do suco pancreático, além de também potencializar a produção de uma isoenzima da fosfatase alcalina, esteróide-induzida, produzida no fígado (JERICO, 1999). Esse uso crônico também tem efeitos musculoesqueléticos, pois induz excessivamente o catabolismo e a atrofia muscular, de forma que os animais se tornam fracos clinicamente. Ademais, o crescimento ósseo pode ficar restrito e existir atividade menor da vitamina D (FERGUSON; HOENIG, 2003).

Efeitos dermatológicos dos glicocorticóides são observados pela redução de colágeno e ácido hialurônico (material conjuntivo), com a diminuição da espessura dérmica, tornando mais difícil a cicatrização e a renovação epidérmica, além de afetar a hiperqueratose. Com a administração crônica, há atrofia de glândulas sebáceas e do folículo piloso, bem como hiperpigmentação (JERICO, 1999).

Sabe-se que o sistema imune pode reconhecer e responder atacando aos autoantígenos nas células tumorais, como se fossem unidades infectadas ou estranhas (KUSEWITT; RUSHE, 2009).

O sistema imune do animal é muito importante no momento de responder aos antígenos antitumorais. A presença de infiltrado de linfócitos e de macrófagos dentro e ao redor de diversos tipos de tumores dá indícios que os tumores podem desencadear uma resposta imune. Desta forma, o organismo pode desencadear diversas respostas imunes, mas sempre há a atuação da resposta imune já condicionada pelo sistema inato, composto por células Natural Killers e macrófagos, e pelo sistema adaptativo, integrado pelo componente humoral e celular mediado. Quando o corpo não consegue montar uma resposta efetiva, surgem muitos tumores que, em regra, seriam eliminados pelo indivíduo, em imunovigilância (KUSEWITT; RUSHE, 2009).

Portanto, como já abordado no tópico anterior, os glicocorticóides são imunossupressores e, assim, postergam a função das células imunes que ajudam a conter antígenos (FERGUSON; HOENIG, 2003).

Finalmente, a administração de glicocorticóides gera efeitos endócrinos nas funções hipotalâmicas e hipofisária, além de ser diabéto-génicos. Ainda, há supressão da síntese e da secreção do ACTH, da B-lipotropina, do hormônio estimulante da tireóide (TSH), do hormônio estimulante do folículo (FSH) e do hormônio do crescimento (GH) (FERGUSON; HOENIG, 2003).

7.3 Influência dos glicocorticóides na glicoproteína-P e seu efeito na quimioterapia

O mecanismo mais estudado de resistência a múltiplas drogas é a glicoproteína P (gp-P), codificada pelo gene MRD-1. É conhecida na oncologia por mediar a resistência a vários fármacos quimioterápicos, a partir do funcionamento de uma bomba de influxo de drogas, que pode funcionar até mesmo contra o grau de concentração dos meios, com gasto de ATP causando hidrólise. Esse transporte é unidirecional, sempre no sentido de dentro para fora da célula tumoral.

Por isso, as células tumorais que apresentam excesso de gp-P, quando comparadas com as células que possuem pouca glicoproteína, possuem menores

concentrações de fármacos anticancerígenas em seu interior. Portanto, as células que possuem mais gp-P são resistentes a mais fármacos anticancerígenos, que são removidos como substratos da gp-P (MEALEY; FIDEL, 2015).

Tecidos que apresentam maiores concentrações de gp-P, como intestino, barreira hematoencefálica, rins, pâncreas, fígado e adrenais, apresentarão tumores com alta expressão de gp-P. Da mesma maneira, também terão alta expressão de gp-P existe em tecidos previamente tratados com drogas indutores de gp-P, o que aumenta a resistência ao tratamento quimioterápico (baixa resposta). Assim, não deve surpreender que animais com gp-P diminuído ou com sua função inibida por drogas, são altamente vulneráveis à toxicidade por quimioterapia (MEALEY; FIDEL, 2015).

Indutores são fármacos que atuam melhorando a atividade do gp-P e, portanto, do transporte por influxo que reduz as concentrações intracelulares de droga. De importância neste trabalho pode-se citar o fármaco indutor chamado dexametasona,.

Embora a quimiorresistência induzida por glicocorticoides seja amplamente citada na rotina clínica oncológica, poucos trabalhos comprovaram essa correlação e os mesmos ainda mostram resultados conflitantes. Weller et al. (2009) concluíram que o uso de dexametasona para diminuição do edema provocado por gliomas reduziu a eficácia de vincristina, citarabina, metotrexato, e doxorrubicina, sugerindo uma quimiorresistência induzida pelo corticoide. Porém Tenget al (2012) não observaram aumento na expressão de glicoproteína P em cães portadores de mastocitoma tratados com prednisona.

8. CONCLUSÕES

A partir da constatação de que alguns tipos de neoplasia expressam COX-2 e a subsequente produção de prostaglandinas, podem mediar vários mecanismos que contribuem para a carcinogênese. Nesse sentido o trabalho demonstra que os anti-inflamatórios não esteroidais atuam inibindo a COX-2, acabando por tirar o suporte aos processos de carcinogênese que estavam

atribuídos . Há diversos estudos que demonstram o êxito da utilização de AINEs no tratamento paliativo de alguns tipos cânceres, contudo na literatura veterinária , apenas foi comprovado os benefícios da utilização de AINEs no tratamento de carcinomas de células transitórias da bexiga. Logo não há nenhum outro estudo seguro em relação ao risco-benefício dos AINEs nos outros tipos de câncer, representando, portanto um amplo campo de pesquisa nesta área.

Da mesma forma, verificaram-se também os benefícios da utilização de glicocorticoides no tratamento do câncer. Embora atuando de maneira diversa da acima mencionado, possui maior expressão na literatura veterinária. O uso glicocorticoide pode significar uma alternativa relevante como tratamento eleito ou então associado aos protocolos existentes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HORTA, Rodrigo dos Santos; LAVALLE, Gleidice Eunice. O câncer em pequenos animais. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 70, p.9-11, set. 2012.

GARCIA, Ana Lucia et al. **Cuidados paliativos em oncologia Veterinária**. Disponível em: <<http://www.ipv.pt/millenium/Millenium37/6.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2016.

ACKERMANN, Mark R. Inflamação aguda. In McGAVIN, M. Donald; ZACHARY, James F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4. ed. Tradutor Patricia Dias Fernandes. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

ANTUNES Mariana Isa Poci Palumbo; MORENO Kleber; GRUMADAS Carmen Esther Santos. Avaliação e Manejo da dor em cães e gatos com câncer. **Arquivo de Ciência Veterinária e Zoologia** – Unipar Umuarama. v. 11. nº 02, p. 113-119, jul/dez 2008.

ARENALES, A.; BASSO, K.M; CALDERÓN, C. Tumor de mama em cães: marcadores prognósticos e imunohistoquímica (COX-2, E-caderina, Receptores hormonais e Ki- 67) – revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 8, N. 22, Ed. 271, Art. 1806, Novembro, 2014.

ARTOZQUI, Marta León. **Firocoxibe - Últimos avanços no tratamento de neoplasias em cães e gatos** [2009]. Disponível em <<http://www.webvet.com.br/artigos-tecnicos/artigos/firocoxibe-ultimos-avancos.pdf>>. Acesso em 10 out. 2016.

BOOTHE, Dawn M. Drogas Analgésicas, Antipiréticas e Anti-inflamatórios. In ADAMS, H. Richard. **Farmacologia e Terapêutica em Medicina Veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

CAMARGO, Clarissa. **Expressão da ciclooxigenase – 2 (COX-2) em carcinomas mamários espontâneos em cadelas**. 2009. 1 CD-ROM. Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade

Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2009. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/118469>>. Acesso em 21 out. 2016.

COSTA, Daniel LuísSebastião. **PAPEL DA INFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO TUMORAL: POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS INIBIDORES DA COX-2**. 2010. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010. Disponível em: <[https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/26060/3/Tese de Mestrado - final.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/26060/3/Tese%20de%20Mestrado%20-%20final.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2016.

DAGLI, Maria Lucia Zaidan. Agentes antineoplásicos. SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIK, Silvana Lima; GÓRNIK Maria Martha. (Org.). **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

DAY, Michael J. Glicocorticoides e anti-histamínicos. In MADDISON, Jill E.; PAGE, Stephen, W.; CHURCH, David B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**. 2 ed. Tradução Maria Helena Lucatelli. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

DUDZINSKI; David M.; SERHAN Charles N. Farmacologia dos Eicosanoides. . In GOLAN, David E. et.al.,**Princípios de Farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**.3 ed. Tradução PatriciaLydieVoeux, Maria de Fátima Azevedo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

FERGUSON, Ducan C.; HOENIG, Margarethe.Glicocorticóides, Mineralocorticóides e Inibidores da Síntese de Esteróides. ADAMS, H. Richard. **Farmacologia e Terapêutica em Medicina Veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

HANSON, Peter D.; MADDISON, Jill E..Anti inflamatórios não-esteroidais e agentes condroprotetores. In MADDISON, Jill E.; PAGE, Stephen, W.; CHURCH, David B. **Farmacologia Clínica de Pequenos Animais**.2 ed. Tradução Maria Helena Lucatelli. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

HORTA, Daniela Erica de; CUNHA, Goes Ribeiro da. **Avaliação da Expressão de Cox-2 em tumores mamários da gata por imunohistoquímica – correlação**

com aspectos clinicopatológicos, classificação histopatológica e possíveis implicações clínicas. 2013, 94 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina Veterinária- Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013. Disponível em <<http://www.repository.utl.pt/handle/10400.5/6098> >. Acesso em: 25 out. 2016.

Jark, Paulo César et al. Uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães: revisão. **Veterinária e Zootecnia**, v. 18, n. 4, p. 523-530, 2011. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/140511>>. Acesso em: 25 out. 2016.

JERICO, Márcia Marques. Antiinflamatórioesteroidais. In SPINOZA, Helenice de Souza. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1999.

JONES, Thomas Carlyle; HUNT, Ronald Duncan; KING Novial W. Distúrbios de crescimento: aplasia até neoplasia. In **Patologia Veterinária**. 6 ed. Barueri: Manole, 2000.

KUSEWITT, Donna F.; RUSH, Laura J. Neoplasia e Biologia Tumoral. In McGAVIN, M. Donald; ZACHARY, James F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4 ed. Tradução Patricia Dias Fernandes. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

McGAVIN, M. Donald; ZACHARY, James F. **Bases da Patologia em Veterinária**. 4 Ed. Tradução: Patricia Dias Fernandes. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

MEALEY, K. L.; et. al. **VeterinaryandComparativeOncology**; vol. 1, cidade: Editora. 2003.

MEALEY, K. L.; J. FIDEL. **P-GlycoproteinMediatedDrugInteractions in AnimalsandHumanswithCancer**. 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25619511> >. Acesso em 21 out. 2016.

RAMOS, Renata dos Santos; VOLPATO, Rodrigo; LOPES, Maria Denise. **A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos**

animais. Disponível em:
<<http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/view/46>>. Acesso em: 18 out. 2016.

RAUBER, Daiana. **Controle da dor no paciente oncológico.** 2011. 86 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/60943/000860430.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 25 out. 2016.

RINGLER, Douglas J. Inflamação e Reparos. In JONES, Thomas Carlyle; HUNT, Ronald Duncan; KING, Norval William. **Patologia Veterinária.** Barueri: Manole, 2000.

ROGERS, Kenita S.; COPPOC, Gredon. Quimioterapias das doenças neoplásicas. In ADAMS, H. Richard. **Farmacologia e Terapêutica em Medicina Veterinária.** 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

SILVA, Daniela Botelho. **Utilização de AINE no Tratamento de Neoplasias.** 2013. 50 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, 2013. Disponível em: <[https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/6929/1/Dissertação final.pdf](https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/6929/1/Dissertação%20final.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2016.

TASAKA, A. C.. Antiinflamatórios não-esteroidais. In SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana Lima; GÓRNIAC Maria Martha. (Org.). **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária.** 2 Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

WOODFORC, Karen A.; DYKE, Knox Van. Agentes antiinflamatórios e anti-reumatismo. In CRAIG, Charles; STITZEL, Robert E. **Farmacologia Moderna com aplicações clínicas.** 6. Ed. Tradução Adriana Ito Azevedo. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.