

## A IMPORTÂNCIA DA ANALGESIA E DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS COX<sub>2</sub> SELETIVOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER EM CÃES

Jordana Casemiro Pinto Monteiro<sup>1</sup>, Rodrigo Casemiro Pinto Monteiro<sup>2</sup>, Cristina Eunice Okuyama<sup>3</sup>, Susana Nogueira Diniz<sup>4</sup>

1. Graduada em Medicina Veterinária na Universidade Metodista, São Paulo, Brasil
2. Professor Mestre em Farmácia na Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, Brasil
3. Professora Doutora da Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, Brasil
4. Professora Doutora da Universidade Anhanguera de São Paulo, São Paulo, Brasil (dinizsusana@gmail.com)

Recebido em: 06/04/2019 – Aprovado em: 10/06/2019 – Publicado em: 30/06/2019  
DOI: 10.18677/EnciBio\_2019A3

### RESUMO

Os relatos de câncer em animais são cada vez mais frequentes. Isso provavelmente se deve ao fato de que este assunto vem sendo estudado com maior profundidade entre as espécies ultimamente. É sabido que o sintoma mais comum desta doença é a dor, tanto em animais como em humanos. A prevenção e o tratamento da dor são de suma importância, pois, neste caso está relacionada ao potencial metastático dos tumores, assim como imunossupressão do paciente. Para tal tratamento é comum a utilização de anti-inflamatórios COX<sub>2</sub> seletivos, pois estudos mostram que seus efeitos estão relacionados à diminuição de ocorrências de metástases, diminuição de angiogênese tumoral, e facilitação do apoptose de células cancerígenas. Portanto, com base em literaturas da Medicina Humana, o objetivo deste trabalho foi aprofundar o conhecimento sobre o uso destes anti-inflamatórios, demonstrando seus efeitos benéficos e deletérios do uso a longo prazo em cães.

**PALAVRAS-CHAVE:** angiogênese tumoral, animais, dor, metástase, neoplasias, terapêutica.

### THE IMPORTANCE OF ANALGESIA AND THE USE OF SELECTIVE COX<sub>2</sub> NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORIES IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CANCER IN DOG

#### ABSTRACT

Cancer today is increasingly reported in animals. This probably is due to the fact that this subject has been studied in greater depth between the species. It is well known that the most common symptom of this disease is the pain, both in animals and humans. The prevention and treatment of pain are of paramount importance, since in this case is related to metastatic potential of tumors, as well as the patient's immune suppression. For such treatment is the use of common anti-inflammatory selective COX<sub>2</sub> expression, because studies show its effects are related to decrease occurrences of metastasis, decrease of tumoral angiogenesis, and facilitation of

apoptosis of cancer cells. Therefore, based on literatures of human medicine, the aim of this work was to deepen the knowledge about the use of NSAIDs, demonstrating their deleterious and beneficial effects of long-term use in dogs.

**KEYWORDS:** anti-inflammatory selective COX<sub>2</sub> expression, cancer, dogs metastasis, treatment, prevention, tumoral angiogenesis.

## INTRODUÇÃO

A incidência do câncer está cada vez mais frequente em animais. Isso provavelmente se deve ao fato de que este assunto vem sendo estudado com maior profundidade entre as espécies. A respeito desta doença, é possível afirmar que não se trata de uma doença antiga. Além disso, a expectativa de vida aumentou e uma grande atenção foi destinada aos animais (TAFARELL et al., 2016; BAIONI et al., 2017).

A etiologia do câncer é composta por vários fatores. Destacam-se fatores ambientais, genéticos, agentes físicos e químicos. Em resumo, o câncer provém de uma agressão ambiental em indivíduos geneticamente susceptíveis (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

O sintoma mais comum de humanos e animais com câncer é a dor, tanto pela própria enfermidade, quanto a procedimentos diagnósticos e terapêuticos (NIJS et al., 2016). Estudos em humanos, estima-se que 48% dos pacientes oncológicos sentem dor quando são diagnosticadas com a doença, enquanto 64 a 75% dos pacientes sentem dor em um estágio avançado da doença (LIU et al., 2017). A dor no paciente oncológico deve ser tratada, pois há estudos mostrando que nestes casos é extremamente deletéria, pois além de outros fatores, está relacionada com o potencial metastático dos tumores. Para tal tratamento, foram utilizadas uma série de medicações, dentre elas opióides, anti-inflamatórios e antidepressivos (LIU et al., 2017).

Dentre os anti-inflamatórios, destacam-se os inibidores da ciclo-oxigenase 2 (COX<sub>2</sub>). Estudos recentes provam que o uso destas medicações traz grandes benefícios, tais como diminuição do potencial metastático, diminuição da angiogênese, facilitação de processo de apoptose e diminuição de volume tumoral (BAIONI et al., 2017).

Na Medicina Veterinária, as pesquisas são extremamente escassas, tanto que a maioria da literatura é baseada na Medicina Humana, e adaptada aos animais. Por tal fato, o presente trabalho tem por objetivo demonstrar a importância da analgesia nestes pacientes, enfocando principalmente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), especificamente os inibidores da COX<sub>2</sub>, tanto na prevenção quanto no tratamento do câncer em cães.

### Definição da dor

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial subjetiva e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial (LIU et al., 2017). Segundo o *International Association for the Study of Pain*, a dor é resultante de um estímulo nocivo, que pode levar ao catabolismo proteico, estresse, imunossupressão, retardo na cicatrização de feridas e aceleração nos processos patológicos.

O surgimento da dor se dá através da atuação de mecanismos específicos, através de estímulos nocivos potencialmente deletérios aos tecidos que serão

listados adiante. A forma de sensação da dor depende de aspectos biológicos e neurofuncionais envolvidos, além de variáveis como a personalidade, experiências de dor prévias, experiência subjetiva, ou seja, experiências pessoais e emocionais no momento do estímulo nociceptivo, além de experiências prévias de dor da pessoa envolvida (NIJS et al., 2016).

Na História da Medicina Veterinária, a dor primeiramente era negligenciada pelo fato de os animais não demonstrarem sinais e também pela incapacidade de se comunicarem. Isso se dá ao fato que animais que mostram fraqueza, sofrimento ou dor, tornam-se alvos fáceis de predadores. Desse modo, as leis da sobrevivência requerem que qualquer comportamento anormal seja evitado a qualquer custo (GUEDES, 2017).

A evolução da Veterinária permitiu comprovar que a dor é extremamente deletéria ao organismo, além de expressar diversas evidências de aspectos negativos incluindo: mudança para um estado de catabolismo, redução voluntária de ingestão de alimentos, comprometimento da função respiratória, retardo na cicatrização de feridas, retardo na recuperação da anestesia, hipersensibilização central/periférica, além de estados hiperalgésicos crônicos e aumento no desenvolvimento de metástases após a remoção de tumor (GUEDES, 2017).

Vários estudos na Medicina Veterinária indicam que o manejo da dor vem melhorando, mas ainda está longe do ideal. No âmbito da medicina humana, a dor também era negligenciada, porém órgãos regulamentadores como a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), determinou no ano de 2000, que a dor fosse considerada como quinto sinal vital, em conjunto com pulso, respiração, temperatura e pressão arterial. E, em 2003, a Associação Americana de Hospital de Animal (AAHA) seguindo a iniciativa da JCAHO, regulamentou a dor como quarto sinal vital em animais, seguido de temperatura, pulso e respiração (LIU et al., 2017).

### **Classificação da dor**

Existem classificações em que a dor é verificada em sua intensidade, duração, topografia e características neurofisiológicas. Intensidade é a característica mais reportada da dor e a forma mais simples de classificá-la. Para tal, é utilizada a Escala Visual Analógica, e Escala Verbal Analógica (NIJS et al., 2016).

Quanto à duração, a dor pode ser classificada em aguda ou crônica. A dor aguda geralmente é secundária a traumatismos, a eventos cirúrgicos ou infecciosos, tendendo a ser breve, possuindo uma boa resposta a analgésicos (LIU et al., 2017).

A dor crônica se estende além do normal de uma doença aguda levando um período razoável para se curar de uma lesão. Raramente é aliviada definitivamente por analgésicos. Muitas vezes, seu controle se dá pela associação de analgésicos, tranquilizantes, fisioterapia e fármacos psicotrópicos (LIU et al., 2017).

A dor aguda é um sintoma, ao passo que a dor crônica é considerada a própria doença (EPSTEIN et al., 2015). É caracterizada por vocalização, inapetência, alterações nos padrões de sono, claudicação, e hiperatividade simpática (taquicardia e taquipnéia) (GUEDES, 2017).

Outra forma de classificar a dor é de acordo com as características neurofisiológicas. Neste quesito dor se classifica em nociceptiva, que por sua vez se subdivide em dor somática e dor visceral. A dor somática se caracteriza como a

clássica dor aguda, como por exemplo, o trauma. A dor visceral engloba estruturas internas, órgãos, considerada uma dor difusa (NIJS et al., 2016).

### **Fisiopatogenia da dor**

Para maior elucidação e entendimento do mecanismo da dor, é indispensável que se entenda as diferentes vias da dor, tipos de mediadores químicos envolvidos e tipos de receptores envolvidos.

A via nociceptiva inclui nociceptores periféricos, fibras nervosas em nervos periféricos, medula espinhal, vias espinhais e cerebrais, além das áreas de processamento central no tronco cerebral, no tálamo e córtex cerebral. A dor é iniciada pela estimulação de receptores, que constituem de terminações nervosas livres de fibras aferentes, que são usualmente encontradas na maioria da superfície corpórea, como pele, músculos, articulações e em relação as regiões internas, como os órgãos (GUEDES, 2017).

Os nociceptores são inervados por dois tipos de fibras nervosas aferentes, as fibras mielinizadas A e as não mielinizadas C. As fibras C por não possuírem revestimento de mielina, são consideradas fibras de transmissão lenta (LIU et al., 2017). É sabido que a estimulação destas fibras induz a liberação de mediadores inflamatórios e neurotransmissores no corno dorsal da medula espinhal que exacerbam a percepção da dor, processo este conhecido como sensibilização central (GUEDES, 2017).

A partir da periferia, as fibras aferentes adentram no canal medular a partir do corno dorsal da medula. O impulso segue até o tálamo e córtex cerebral, onde ocorre a integração e interpretação do impulso, levando à sensação da dor (GUEDES, 2017).

### **Consequências da dor**

Segundo Saliba et al. (2011), a dor é apenas um incômodo, mas envolve complexas reações fisiológicas, possuindo manifestações autonômicas e psicológicas. Um animal que passa por um procedimento cirúrgico, possui uma lesão tecidual, que promove liberação de histamina, de mediadores inflamatórios como peptídeos, prostaglandinas e neurotransmissores (SIMON et al., 2018).

A transmissão do estímulo nociceptivo da periferia ao sistema nervoso central, resulta na liberação de substâncias inflamatórias locais, como citocinas, leucotrienos, prostaglandina e mediadores sistêmicos, como demonstrados na Figura 1. Para tal resposta há uma interação hipotalâmica-pituitária, adreno-cortical e simpático-adrenal. Em consequência, o tônus simpático é aumentado, há aumento de catecolaminas e secreção de hormônios catabólicos como cortisol, hormônio adreno-corticotrófico, hormônio antidiurético, glucagon, aldosterona, renina, angiotensina II e diminuição de hormônios anabólicos (SIMON et al., 2018).

Em suma, Saliba et al. (2011), bem como Simon et al. (2018), concordam que a dor leva à imunossupressão, supressão das células NK (natural killer) essenciais para extermínio de células tumorais, diminuição de perfusão tissular, ao aumento de consumo de oxigênio, aumento do trabalho cardíaco, espasmos musculares, alterações mecânicas respiratórias, aumento do catabolismo, diminuição da ingestão de água e comida, levando à perda de peso, alteração do balanço nitrogenado o que culmina com o aumento da morbidade e mortalidade do paciente.

### **Dor e qualidade de vida**

A dor após décadas sendo subestimada, atualmente é considerada um fator de grande importância, já que determina a qualidade de vida dos animais. O conceito de qualidade de vida é muito recente na Medicina Veterinária, possuindo questionários, critérios de avaliação e literatura muito escassos (TAFARELL et al., 2016).

O conceito de qualidade de vida ainda gera muita discussão, porém a maioria dos autores concordam que os fatores que compõe a definição do conceito de qualidade de vida, baseiam-se no conceito de saúde: saúde é o bem-estar físico, mental e social e não meramente a ausência de enfermidade (YASBEK, 2008). Segundo Yasbek (2008), qualidade de vida para animais, significa a ausência ou a presença mínima de desconfortos físicos.

Em Oncologia, a verificação da qualidade de vida tem sido sugerida para avaliação das diferentes respostas frente a diferentes tipos de câncer, com intuito de avaliar o alívio dos sintomas e comparar a resposta dos tratamentos (YASBEK, 2008).

Em 2005, Yasbek e Fantoni validaram a primeira escala de qualidade de vida relacionada a cães com dor crônica, secundária ao câncer. Esta escala é composta por um questionário que contém 12 questões, possuindo 4 alternativas para resposta (Figura 1). Cada questão varia de zero a três pontos, alcançando um total de 36 pontos. O valor zero é considerado como a pior qualidade de vida possível e 36 a melhor (YASBEK; FANTONI, 2005).

Os assuntos das questões são diversos, abrangendo informações sobre comportamento, interação com o proprietário, avaliação da dor, apetite, cansaço, problemas gástricos, distúrbios do sono, problemas intestinais, defecação e micção (YASBEK, 2008).

TABELA 1 – Escala para avaliação da qualidade de vida validada para cães com câncer e dor <sup>27</sup> (zero – pior QV / 36 – melhor QV)		
<p>1. Você acha que a doença atrapalha a vida do seu animal?</p> <p>0.( ) muitíssimo 1.( ) muito 2.( ) um pouco 3.( ) não</p>	<p>5. Você acha que o seu animal sente dor?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) nunca</p>	<p>9. O seu animal tem vômitos?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) não</p>
<p>2. O seu animal continua fazendo as coisas que gosta (brincar, passear...)?</p> <p>0.( ) nunca mais fez 1.( ) raramente 2.( ) frequentemente 3.( ) normalmente</p>	<p>6. O seu animal tem apetite?</p> <p>0.( ) não 1.( ) só come forçado/só o que gosta 2.( ) pouco 3.( ) normal</p>	<p>10. Como está o intestino do seu animal?</p> <p>0.( ) péssimo/funciona com dificuldade 1.( ) ruim 2.( ) quase normal 3.( ) normal</p>
<p>3. Como está temperamento do seu animal?</p> <p>0.( ) totalmente alterado 1.( ) alguns episódios de alteração 2.( ) mudou pouco 3.( ) normal</p>	<p>7. O seu animal se cansa facilmente?</p> <p>0.( ) sempre 1.( ) frequentemente 2.( ) raramente 3.( ) está normal</p>	<p>11. O seu animal é capaz de se posicionar sozinho para fazer xixi e cocô?</p> <p>0.( ) nunca mais conseguiu 1.( ) raramente consegue 2.( ) às vezes consegue 3.( ) consegue normalmente</p>
<p>4. O seu animal manteve os hábitos de higiene (lamber-se, p. ex.)?</p> <p>0.( ) não 1.( ) raramente 2.( ) menos que antes 3.( ) está normal</p>	<p>8. Como está o sono do seu animal?</p> <p>0.( ) muito ruim 1.( ) ruim 2.( ) bom 3.( ) normal</p>	<p>12. Quanta atenção o animal está dando para a família?</p> <p>0.( ) está indiferente 1.( ) pouca atenção 2.( ) aumentou muito (carência) 3.( ) não mudou/está normal</p>

**FIGURA 1-** Escala para avaliação de qualidade de vida para cães e gatos.  
**Fonte:** Yasbek, ( 2008).

### Etiopatogenia do câncer

A neoplasia pode ser caracterizada por um crescimento novo, composto por células originárias de tecidos normais. Estas células provavelmente sofreram alterações genéticas herdadas, o que permite que não respondam aos comandos de crescimento normal, além de se expandirem fora dos limites fisiológicos (ZACHARY; MCGAVIN, 2018). Outros termos comumente utilizados são tumor e câncer. Vale ressaltar, que tumor e neoplasia remetem a crescimentos benignos ou malignos. Já a palavra câncer denota a um crescimento maligno.

Os tumores benignos são caracterizados por não invadir tecidos vizinhos, nem outras regiões anatômicas. Em contrapartida, os tumores malignos invadem células vizinhas, ou ainda podem se disseminar através do processo de metástase para outros sistemas (VIALLARD; LARRIVÉE, 2017; ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

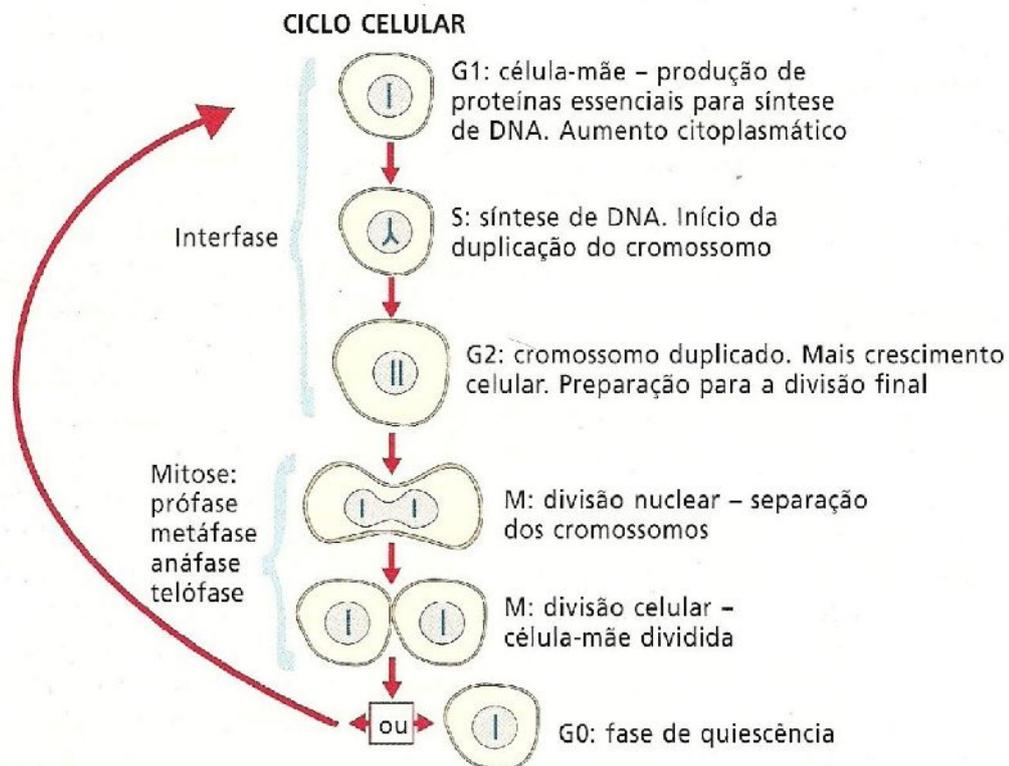
A principal diferença entre tumores malignos e benignos é a capacidade dos tumores malignos de invadirem células vizinhas e metastatizar sistemicamente, o que os benignos não fazem. A capacidade invasiva dos tumores malignos está associada à motilidade aumentada da célula tumoral, maior produção de proteases e características alteradas de adesão celular da célula tumoral. As neoplasias malignas essencialmente têm potencial de replicação ilimitado (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

Em geral, os tumores são relativamente independentes das moléculas estimuladoras exógenas e insensíveis aos sinais inibitórios do crescimento de seu microambiente. Além disso, as células malignas são capazes de atrasar o processo de morte celular programada (apoptose) e escapar da resposta imune citotóxica do hospedeiro (ZACHARY; MCGAVIN, 2018). A angiogênese é uma característica comum entre os tumores malignos em comparação com tumores benignos. Isso confere ao tumor adequada nutrição (VIALARD; LARRIVÉE, 2017).

Em suma, as características principais das neoplasias se resumem em proliferação celular sem controle, além do grau de semelhança variável às células normais das quais se originou. Comumente não possuem um padrão ordenado de crescimento e não oferecem nenhuma função útil para seu hospedeiro. Além disso, se originaram através de diversas causas que alteram tanto a proliferação, quanto à diferenciação celular (VIALARD; LARRIVÉE, 2017).

### Proliferação – ciclo celular

O ciclo celular consiste nas fases de pré-síntese ( $G_1$ ), síntese de DNA (S), pré-mitose ( $G_2$ ) e mitose (M). As células quiescentes, ou seja, em repouso, estão em um estado fisiológico denominado  $G_0$ , conforme listado na Figura 2. No tecido adulto, muitas células neste último estágio são incapazes de entrar no ciclo celular. Somente o fazem se estimuladas por fatores extrínsecos (WANG, 2015).



**FIGURA 2** - Ciclo celular.  
**Fonte:** Daleck e Nardi (2016).

A população celular é controlada por sinais provindos do microambiente, que podem tanto estimular, como inibir a proliferação celular. Excesso de estimuladores ou a deficiência de inibidores, como no caso do câncer, leva a um crescimento descontrolado. O mecanismo mais importante é a conversão de células em repouso em células ativas, fazendo com que entrem em atividade no ciclo celular (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

### **Apoptose**

A apoptose é um processo fisiológico necessário para a homeostase tecidual. Fisiologicamente as células terminalmente diferenciadas e funcionalmente degeneradas sofrem apoptose, assim são removidas da população celular. O processo pode ocorrer também através de fatores que sinalizam a morte celular como o fator de necrose tumoral (TNF ) aos receptores de superfície celular. O DNA danificado também pode induzir a apoptose, que no caso é ocasionada pelo gene supressor tumoral p53 (WANG, 2015). Outros fatores que também estimulam a apoptose destacam-se as células imunes citotóxicas, que incluem linfócito T e as *natural killer* (NK) (DALECK; NARDI, 2016).

### **Crescimento tumoral**

No estado normal, as células adultas não estão mitoticamente ativas. Elas se mantêm na fase G<sub>0</sub>. Quando ocorre algum dano genético no DNA, fisiologicamente ocorre interrupção do ciclo celular. Esta interrupção do ciclo celular é iniciada por produtos do gene supressor de tumor multifuncional p53, dando tempo hábil à célula para reparar o DNA danificado. A maioria das células neoplásicas não responde mais aos sinais intrínsecos e extrínsecos dirigidos a elas em G<sub>0</sub> e não expressam mais p53 funcional (WANG, 2015). Além disso, como as células tumorais não sofrem interrupção do ciclo celular após danos ao DNA, elas progressivamente acumulam danos ao DNA potencialmente mutagênicos (VIALLARD; LARRIVÉE, 2017).

As células tumorais possuem independência quanto à modulação do crescimento. Fisiologicamente, há uma constante troca de informação entre as células por meio de fatores solúveis, incluindo fatores estimulantes e inibidores de crescimento, e hormônios. As células neoplásicas perdem sua dependência às substâncias estimuladoras de crescimento, e são refratárias aos estímulos inibitórios de crescimento do meio ambiente. Isso permite que as células tumorais sejam independentes das necessidades do organismo, possuindo a capacidade de controlar sua própria replicação (WANG, 2015; ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

### **Apoptose no câncer**

A maioria das células cancerosas adquirem resistência a apoptose. Isto bloqueia a via principal de perda de células tumorais, aumentando a taxa de crescimento do tumor. O principal mecanismo é devido a uma inativação funcional do gene p53. Além disso, as células tumorais têm a capacidade de inativar vias de sinalização dos fatores que levam à morte (WANG, 2015). Outros estudos mostram que o envolvimento da COX<sub>2</sub> no mecanismo de inibição do apoptose decorre da inibição da proteína pró-apoptótica bax e super expressão do marcador de proteína anti-apoptótica bcl-2 (RAMOS et al., 2010).

### **Angiogênese tumoral**

Angiogênese é processo de formação de novos vasos sanguíneos, os quais são de suma importância ao câncer já que promove o fornecimento de oxigênio e nutrientes às células tumorais. Este processo complexo, envolve o recrutamento de células endoteliais a partir de vasos sanguíneos pré-existentes, proliferação de células endoteliais, migração dirigida de células endoteliais pela matriz extracelular, maturação e diferenciação do broto capilar (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

Os principais fatores relacionados neste processo são o fator de crescimento endotelial vascular, e a trombospondina (fator antiangiogênico) que promove a diminuição da angiogênese. Tanto os fatores angiogênicos, quanto antiangiogênicos se ligam a matriz extracelular e podem ser ativados pelas proteases do tumor (WANG, 2015). As células endoteliais tumorais também são capazes de produzir fatores de crescimento derivados das plaquetas e a interleucina 1, que estimula o crescimento das células neoplásicas (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

### **O papel da inflamação no câncer**

A maioria dos tumores são intensamente infiltrados por neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, linfócitos, histiócitos. Estas células inflamatórias são atraídas por quimiocinas e citocinas liberada por células tumorais ou pelas células polimorfonucleares e mononucleares infiltradas na neoplasia. Estas células possuem o papel de fornecer ao tumor prostaglandinas, radicais livres de oxigênio e leucotrienos, que contribuem para seu estabelecimento e crescimento (ZACHARY; MCGAVIN, 2018).

### **O câncer e a expressão de COX<sub>2</sub>**

Diversos trabalhos científicos têm demonstrado que a expressão da COX<sub>2</sub> por alguns tipos de tumores, pode ter papel fundamental na promoção do crescimento, angiogênese, capacidade metastática destas neoplasias e modulação da resposta imune (GUNGOR et al., 2018; KENNEDY; HARRIS, 2018).

Dentre os tumores nos quais se observou a expressão acentuada de COX<sub>2</sub>, quando comparado à tecidos normais, estão o carcinoma de células de transição de bexiga em cães, o adenocarcinoma prostático, o carcinoma de células escamosas cutâneas e oral, tumores colo-retais, melanoma oral, tumores mamários, carcinoma de células renais, adenoma e carcinoma intestinais, carcinomas nasais, osteossarcoma e carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (GAO et al., 2018; KENNEDY; HARRIS, 2018).

A correlação entre a expressão de COX<sub>2</sub> e o câncer foi inicialmente estabelecida no início da década de 90, onde verificou-se que o uso de AINES, relacionava-se com a diminuição de ocorrência de câncer de cólon em humanos (KENNEDY; HARRIS, 2018).

Estudos retrospectivos sugerem que há uma diminuição de 40 a 50 % no risco de morte em pacientes humanos que ingerem regularmente aspirina e outros AINES diariamente, indicando que a inibição da COX<sub>2</sub> exerce um efeito de quimioprevenção (GUNGOR et al., 2018).

Quimioprevenção é um termo que se aplica ao uso de agentes químicos naturais ou sintéticos, com o intuito de reverter ou suprimir a passagem de lesões

pré-malignas para neoplasias invasoras (OLIVEIRA et al., 2006). No entanto, os inibidores de COX<sub>2</sub> adquiriram esta função recentemente, pois até a década de 80 era exclusivamente anti-inflamatória sendo usualmente utilizado em casos de artrite no homem (GAO et al., 2018). A quimioprevenção do câncer tem por objetivo retardar a doença ou até mesmo reverter o início da carcinogênese (BAIONI et al., 2017). Geralmente, os agentes quimiopreventivos são utilizados em conjunto ou até mesmo isolados para atrasar o processo de invasão do câncer.

Em conjunto, dados epidemiológicos e a superexpressão de COX<sub>2</sub>, estão relacionados e implicam que a COX<sub>2</sub> desempenhe um papel muito importante na iniciação, proliferação e transformação de um processo normal para um maligno (KENNEDY; HARRIS, 2018). Estudos mostram que a COX<sub>2</sub> é detectada em 40 a 80% da maioria das células tumorais das neoplasias, e consistentemente detectado em vasos sanguíneos, fibroblastos e células inflamatórias. Com estes dados, pode-se concluir que a COX<sub>2</sub> contribui para a manutenção e crescimento de células aberrantes (GUNGOR et al., 2018).

Durante a última década, vários estudos demonstraram que os AINES são considerados agentes quimiopreventivos em carcinomas coloretais; câncer de mama e carcinoma de pulmão em humanos (WANG et al., 2015; KENNEDY; HARRIS, 2018). Efeitos similares foram notados na administração de piroxicam em carcinomas de células de transição em cães (WANG et al., 2015).

Segundo GAO et al. (2018), a enzima COX<sub>2</sub> é fortemente induzida por fatores de crescimento, citocinas pró-inflamatórias, carcinógenos e oncogenes. Outro fato a ser considerado, é que a COX<sub>2</sub> é sintetizada na fase inicial da oncogênese, sendo muito expressada em tumores em humanos, dentre eles, destacam-se adenocarcinoma gástrico, e de cólon, carcinoma mamário, condrossarcoma, carcinoma de cérvix e endométrio. Por outro lado, em cães a COX<sub>2</sub> é fortemente induzida em carcinomas mamários, prostáticos, ovarianos, colo retais, nasais, de bexiga e no osteossarcoma (BAIONI et al., 2017).

A COX<sub>2</sub> também pode ser induzida e regulada de modo pós-transcricional. A perda desta regulação pós-transcricional, pela mutação de proteínas que interagem especificamente em determinados elementos do RNA mensageiro da enzima, pode resultar em aumento da expressão da COX<sub>2</sub>, cujo mecanismo tem sido considerado crucial para a carcinogênese no intestino (KENNEDY; HARRIS, 2018).

### **O câncer e a prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>)**

Outro fator a ser considerado é que a COX<sub>2</sub> é responsável pelos altos níveis de PGE<sub>2</sub> sanguíneos e nos tecidos acometidos, os quais promovem o crescimento da neoplasia pela inibição da atividade supressora neoplásica, estimulando a proliferação de células epiteliais (GARG et al., 2018). Estudos celulares em meio de cultura mostraram que a expressão de COX<sub>2</sub> contribui para o potencial tumorigênico da célula epitelial, por aumentar a adesão à matriz extracelular, tornando-a resistente à apoptose que confere ao tumor maior viabilidade (KENNEDY; HARRIS, 2018).

Estudos em humanos, identificaram evidências relacionadas à COX<sub>2</sub> e à angiogênese em células tumorais neoplásicas. Isso está relacionado à superprodução de PGE<sub>2</sub>, que favorece a progressão do câncer de próstata (GARG et al., 2018).

Marnett (1995) descreveu que o câncer de cólon humano produz grandes quantidades de PGE<sub>2</sub> em comparação aos tecidos adjacentes. Além disso, é comprovado que os vasos sanguíneos que drenam a região do câncer de cólon, contêm grandes quantidades de PGE<sub>2</sub>.

Gao et al. (2018), também afirmam que a superexpressão da COX<sub>2</sub> induz a superprodução de PGE<sub>2</sub>, contribuindo para o fenótipo maligno, além de causar imunossupressão e regulação do ciclo celular de alguns tumores.

Chan (2002) também concorda que a super expressão da isoforma COX<sub>2</sub> promove a resistência no processo de apoptose celular, além de aumentar a produção de PGE<sub>2</sub>, aumentar a adesão à matriz extracelular, além de reduzir a expressão de receptores TGF<sub>β</sub>. Todas estas mudanças reforçam o potencial tumorigênico, além do fato de que a expressão desta isoforma altera a biologia intestinal nos casos de câncer de cólon.

### **Mecanismo de ação da inflamação**

O mecanismo da inflamação pode ser iniciado através de inflamação crônica, pelo câncer e/ou por infestações bacterianas, virais, substâncias químicas irritantes. O processo inflamatório corresponde a respostas secundárias a lesões, e pode ser dividido em três etapas: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda é caracterizada pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, enquanto a subaguda apresenta infiltração de leucócitos e células fagocitárias. A fase crônica é determinada pela degeneração do tecido e pela fibrose (BORDONI et al., 2017).

A lesão tecidual leva a liberação de mediadores químicos como serotonina, bradicininas, histaminas, citocinas, eucosanóides e radicais livres. Estes são responsáveis por facilitar a transmissão dolorosa, o que leva à hiperalgesia (BORDONI et al., 2017).

Em nível central, há liberação de neurotransmissores excitatórios como glutamato, aspartato e substância P, que estimulam receptores constituídos por canais de cálcio como o n-metil d-aspartato (NMDA) comumente encontrados no sistema nervoso central e em alguns tumores. Ocorre então a ativação de segundos mensageiros fosfolipase C, AMP cíclico, fosfatidilinositol trifosfato (IP-3), que por sua vez, são responsáveis pela abertura de canais de cálcio, aumentando o influxo deste íon para o interior das membranas celulares. Além disso, estimulam a formação de oncogenes (BORDONI et al., 2017).

O início do processo da inflamação se dá pela ativação da cascata do ácido araquidônico. O ácido araquidônico é um ácido graxo, provido da dieta alimentar ou também da desnaturação do ácido linoleico (MARNETT, 1995). É liberado a partir de fosfolípídeos da membrana celular, através da enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, que pode ser ativada através de vários estímulos químicos, inflamatórios, traumáticos, mitogênicos. Estes estímulos são responsáveis pela ativação de receptores da membrana, acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo guanínico, recebendo o nome de proteína G (GARG et al., 2018).

O ácido araquidônico servirá de substrato para duas vias enzimáticas; o da ciclo-oxigenase, que dará origem as prostaglandinas e tromboxanos, e da lipoxigenase, responsável pela síntese de leucotrienos e lipoxinas, ambos caminhos possuem importante papel na inflamação, porém neste estudo o foco está no metabolismo das ciclo-oxigenases (KENNEDY; HARRIS, 2018). A partir do

mecanismo inflamatório do ácido araquidônico são formados os eicosanoides, que são mediadores muito importantes neste processo (BORDONI et al., 2017).

A enzima G/H sintetase, ou também chamada de ciclo-oxigenase é responsável pela síntese de prostaglandinas, provenientes do metabolismo do ácido araquidônico (GAO et al., 2018). A ciclo-oxigenase é dividida em duas isoformas, a COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>. Apesar da COX ter sido identificada há mais de 20 anos, maior progresso no seu entendimento tem sido relatado na última década (GARG et al., 2018). A ciclo-oxigenase catalisa a transformação do ácido araquidônico em endoperóxido PGG<sub>2</sub>, que por sua vez é transformado em PGH<sub>2</sub>. Essas substâncias são instáveis e tendem a se degradar, resultando em prostaglandinas estáveis como PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, além de tromboxanos, listados na Figura 3 (DAY; GRAHAM, 2013).

A COX<sub>1</sub> é descrita como uma enzima ligada à proteção e homeostase. Está presente em toda a extensão do organismo, principalmente ligada a citoproteção gástrica e renal, além de estar presente em vasos sanguíneos e plaquetas. Já a enzima COX<sub>2</sub> está relacionada à inflamação, induzida nas células inflamatórias, por um estímulo inflamatório, por citocinas como interleucina 1 e 2 e fator de necrose tumoral, fatores de crescimento e endotoxinas (BORDONI et al., 2017). A COX<sub>2</sub> é expressa caracteristicamente por células envolvidas no processo inflamatório como, macrófagos, monócitos e sinoviócitos (KENNEDY; HARRIS, 2018).

Há grande número de elementos mediadores, que são considerados elementos chave na inflamação, que acabam induzindo o câncer. No processo da inflamação, são produzidos radicais livres, citocinas e prostaglandinas que são responsáveis pela estimulação da proliferação celular, da invasão de macrófagos e neutrófilos. Além disso, resistência temporária a apoptose e angiogênese ocorre com o intuito de promover fluxo sanguíneo e aporte de anticorpos (KENNEDY; HARRIS, 2018).

No intestino, a apoptose é um processo fisiológico muito importante. Faz parte do mecanismo de maturação dos colonócitos e durante a carcinogênese é progressivamente inibida. A maioria dos AINES causa apoptose em células cancerígenas, dentre eles se destacam: sulindac, naproxeno, piroxicam, ácido salicílico, aspirina, entre outros (CHAN, 2002).



**FIGURA 3 – Mecanismo da cascata do ácido araquidônico.**  
 Fonte: Arquivo pessoal (2014).

### **AINES utilizados no tratamento do câncer**

Os AINES compõem o grupo de ácidos orgânicos fracos, que atuam em tecidos principalmente lesados e inflamados. Possuem grande ligação com proteínas plasmáticas. Sua absorção é rápida e completa após a administração oral, dependendo da metabolização hepática. Não atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. Predominantemente os AINES são convertidos em metabólitos inativos pelo fígado e sua excreção é basicamente renal (DAY; GRAHAM, 2013).

Essas substâncias começaram a ser usadas antigamente. Desde aproximadamente 1829, iniciou-se o isolamento da salicilina por Leraux, assim como foram descobertos seus efeitos anti-piréticos. Segundo Day e Graham (2013), o salicilato de sódio foi usado para tratar a febre reumática como agente antipirético, e no tratamento da gota em 1875. O imenso sucesso desta droga serviu para a produção do ácido acetilsalicílico, onde foram descobertos seus efeitos anti-inflamatórios. Dresser em 1899, introduziu na Medicina o ácido acetil-salicílico, nomeando-o como aspirina (DAY; GRAHAM, 2013).

Os AINES impedem a produção de prostaglandinas por inibição das cicloxigenases, que ocorre ou por alteração enzimática, ou por competição pelo sítio da COX do ácido araquidônico. Existem três classes de inibidores de COX: os não seletivos, que inibem mais COX<sub>1</sub> que COX<sub>2</sub>, causando vários efeitos colaterais principalmente no trato gastrointestinal e renal (Cetoprofeno<sup>®</sup>); os que inibem preferencialmente a COX<sub>2</sub>, que apresentam menos efeitos colaterais (Carprofeno<sup>®</sup>, Meloxicam<sup>®</sup>) e os inibidores seletivos de COX<sub>2</sub>, que constituem uma nova categoria denominados COXIBES, os quais não promovem danos renais, nem gastrointestinais tais como os inibidores de COX<sub>1</sub>. Os representantes desta classe são: Firocoxibe<sup>®</sup> e Celecoxibe<sup>®</sup> (RAMOS et al., 2010).

Estudos sobre os efeitos do celecoxib no carcinoma mamário induzido em camundongos mostraram que o mesmo desenvolveu melhor resposta que o ibuprofeno na diminuição da incidência, multiplicação e tamanho dos tumores, provando que o anti-inflamatório seletivo para COX<sub>2</sub> possui grande ação quimiopreventiva na carcinogênese (HARRIS et al., 2000). Outro estudo com o celecoxib em câncer de próstata, mostrou a capacidade do anti-inflamatório de induzir a apoptose independente da proteína anti- apoptótica Bcl-2, mas com inibição da enzima anti- apoptótica Akt (HSU et al., 2000). A Akt é considerada um proto-oncogene, responsável por regular diversos processos celulares, como o crescimento celular, ciclo celular e proliferação celular. É um importante mediador de sobrevivência celular, de crescimento, e inibidor de sinais pró – apoptóticos, podendo assim, contribuir para o estabelecimento de células malignas (LIEN et al., 2017).

Segundo Ustün Alkan et al. (2012), há regressão tumoral se for utilizado deracoxib em conjunto com piroxicam em doses máximas, em um estudo em que se verificou a ocorrência de apoptose e inibição da proliferação de células no carcinoma mamário em cães.

Investigações epidemiológicas segundo Harris et al. (2014), sugerem que inibidores de COX<sub>2</sub> não seletivos como Aspirina<sup>®</sup> e ibuprofeno, reduzem significamente o risco de carcinoma de mama em humanos; assim como os inibidores de COX<sub>2</sub>, como o celecoxib, no caso dos cães.

Já Yoshitake et al. (2017), verificaram que os AINES inibiram o crescimento de uma linhagem de células de câncer canino. No entanto, os resultados obtidos sugerem que o efeito antitumoral dos AINES pode ser mediado por uma via independente de COX/PG.

### **Efeitos colaterais dos AINES x câncer**

#### **Efeito gastrointestinal**

Todos os anti-inflamatórios não esteroidais têm a tendência de causar transtornos gastrointestinais que podem variar de uma simples gastrite a úlceras e sangramentos gástricos e intestinais. Por inibirem a COX<sub>1</sub>, impedem a síntese de prostaglandinas gástricas como PGI<sub>2</sub> e PGE<sub>2</sub>, que agem como agentes citoprotetores da mucosa gástrica. Especificamente, agem inibindo a secreção ácida estomacal, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica, promovendo a secreção mucocitoprotetora. Além disso, diminui a adesividade plaquetária, aumentando os riscos de sangramento (DAY; GRAHAM, 2013).

#### **Efeitos cardiovasculares**

Alguns estudos têm questionado quanto aos efeitos colaterais no sistema cardiovascular com o uso crônico dos anti-inflamatórios. Há estudos em que são confirmados eventos tromboembólicos em usuários crônicos da medicação. No entanto, os inibidores seletivos de COX<sub>2</sub> vieram ao mercado com o objetivo de promover alívio dos sintomas, além de promover os mínimos efeitos colaterais gastrointestinais (DAY; GRAHAM, 2013).

O sistema cardiovascular apresenta altas concentrações de COX<sub>1</sub> em plaquetas e células endoteliais vasculares. Esta enzima possui a função de produzir tromboxane A<sub>2</sub>, o qual exerce efeito pró-trombótico, associado a agregação e adesão plaquetária, além de vasoconstrição e remodelamento vascular. Em

contrapartida, a COX<sub>2</sub> promove o efeito anti-trombótico, pois reduz a agregação e adesão plaquetária, além de promover vasodilatação (WALTER; BIASUCCI, 2018).

A inibição da COX<sub>2</sub> pode causar um desequilíbrio entre os tromboxanos e prostaciclina, levando a um aumento de eventos trombóticos e cardiovasculares. Esses sistemas enzimáticos promovem o equilíbrio entre processos hemorrágicos e trombóticos (WALTER; BIASUCCI, 2018).

Estudos prospectivos e observacionais com coxibes em alterações cardiovasculares foram realizados, onde pode-se concluir que os efeitos colaterais estão ligados à retenção de sódio e água, elevação da pressão arterial e consequentemente desenvolvimento de insuficiência cardíaca (DAY; GRAHAM, 2013; WALTER; BIASUCCI, 2018).

#### Efeitos renais

Os AINES podem induzir insuficiência renal aguda. Este fato está relacionado à redução da síntese de prostaglandinas induzidas pela medicação. As prostaglandinas renais são substâncias vasodilatadoras, que geralmente estão aumentadas em doenças glomerulares, insuficiência renal, hipercalcemia, e por substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e norepinefrina). Neste contexto, as prostaglandinas vasodilatadoras agem preservando o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular pela diminuição da resistência pré-glomerular. Esta ação é de suma importância, pois quando há uma situação de depleção de volume efetivo, as prostaglandinas antagonizam o efeito vasoconstritor da norepinefrina e angiotensina II (DAY; GRAHAM, 2013).

A inibição da síntese das PGs por AINES pode levar a uma isquemia renal reversível, declínio da pressão hidrostática glomerular e insuficiência renal aguda (DAY; GRAHAM, 2013).

Segundo Zhang et al. (2017), há evidências de que alguns AINES não seletivos tenham um menor potencial nefrotóxico que os outros AINES. O celecoxibe e o rofecoxibe atuam na expressão de COX<sub>2</sub> nos rins e é altamente regulada em resposta a alterações no volume intravascular. As prostaglandinas derivadas da COX<sub>2</sub> desempenham papel importante na regulação de fluxo renal, quando o volume sanguíneo está diminuído ou comprometido (MICHELIN et al., 2006; ZHANG et al., 2017).

A COX<sub>1</sub> é expressa no rim sob forma constitutiva no endotélio vascular das arteríolas aferentes e eferentes, nos glomérulos e nas porções corticais e medulares dos ductos coletores (MICHELIN et al., 2006; ZHANG et al., 2017). A COX<sub>2</sub> é expressa sob forma induzível e está aumentada durante a inflamação e a transformação celular. Esta isoforma é detectada em tecidos renais de humanos e animais, porém menos abundante que a COX<sub>1</sub> (MICHELIN et al., 2006).

Segundo Michelin et al. (2006), a presença de COX<sub>2</sub> foi confirmada em podócitos e células da musculatura lisa das arteríolas em rins saudáveis. A expressão da COX<sub>2</sub> na mácula densa, estruturas que possuem a função de integrar o sistema renina-angiotensina-aldosterona e controle dos níveis de sódio e potássio na luz do túbulo, contribui para o volume plasmático e a elevação da pressão sanguínea.

As prostaglandinas exercem grandes funções fisiológicas no ambiente renal. As principais PGs derivadas da COX<sub>2</sub> que exercem atividade renal são PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>. A PGE<sub>2</sub> é encontrada abundantemente nos túbulos renais, responsáveis por regular o transporte de sódio e cloro na alça de Henle. É responsável também pela

regulação do transporte de água e do fluxo sanguíneo da medula renal. Em contrapartida, a PGI<sub>2</sub> é mais abundante no córtex renal, responsável por regular o tônus vascular renal, taxa de filtração glomerular e secreção de renina (MICHELIN et al., 2006; ZHANG et al., 2017).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o uso dos anti-inflamatórios COX<sub>2</sub> seletivos é frequente em grande escala pela Medicina Humana em pacientes com câncer. Estudos provaram que o uso deste medicamento está relacionado à diminuição de recidivas da doença, pela ativação de diversos mecanismos como a apoptose de células tumorais, diminuição da angiogênese e diminuição da inflamação e dos seus efeitos nos tumores. A maioria dos tumores são intensamente infiltrados por células de defesa que são atraídas por quimiocinas e citocinas, liberada por células tumorais. Estas células possuem a função de fornecer substâncias ao tumor, que contribuem para seu estabelecimento e crescimento.

O presente trabalho demonstrou que o uso de anti-inflamatórios COX<sub>2</sub> seletivos para pacientes com câncer é benéfico, pois traz menores efeitos deletérios que os não seletivos. Contudo, com o uso a longo prazo, efeitos colaterais como a nefrotoxicidade ou a insuficiência renal aguda podem ocorrer com frequência.

Na Medicina Veterinária, a literatura ainda é extremamente escassa, e o tratamento dos animais ainda continua sendo baseado em literatura de Medicina Humana. Estudos investigativos devem ser incentivados para maior desenvolvimento nesta área de conhecimento.

### REFERÊNCIAS

BAIONI, E.; SCANZIANI, E.; VINCENTI, M. C.; LESCHIERA, M.; BOZZETTA, E.; et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. **BMC Veterinary Research**, v.13, n. 1, p. 203, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28659149>>. doi: 10.1186/s12917-017-1126-0.

BORDONI, A.; DANESI, F.; DARDEVET, D.; DUPONT, D.; FERNANDEZ, A.S.; et al. Dairy products and inflammation: a review of the clinical evidence. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 12, p. 2497-2525, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26287637>>. doi: 10.1080/10408398.2014.967385.

CHAN, T. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention. **The Lancet Oncology**, v. 3, n. 3, p. 166-174, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11902503>>.

DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. São Paulo: Roca, 766 p., 2016.

DAY, R. O.; GRAHAM, G. G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **BMJ**, v. 346, p. 3195, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23757736>>. doi: 10.1136/bmj.f3195.

EPSTEIN, M.E.; RODANM, I.; GRIFFENHAGEN, G.; KADRLIK, J.; PETTY, M.C.; et al. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, n. 3, p. 251-272, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701863>>. doi: 10.1177/1098612X15572062.

GAO, F.; ZAFAR, M. I.; JÜTTNER, S.; HÖCKER, M.; WIEDENMANN, B. Expression and molecular regulation of the cox2 gene in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and antiproliferation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Medical Science Monitor**, v. 13, n. 24, p. 8125-8140, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30420588>>. doi: 10.12659/MSM.912419.

GARG, R.; BLANDO, J. M.; PEREZ, C. J.; LAL, P.; FELDMAN, M. D.; et al. COX-2 mediates pro-tumorigenic effects of PKC in prostate cancer. **Oncogene**, v. 37, n. 34, p. 4735-4749, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6195867/>>. doi: 10.1038/s41388-018-0318-9.

GUEDES, A. Pain Management in Horses. **The Veterinary Clinics of North America Equine Practice**, v. 33, n. 1, p. 181-211, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325179>>. doi: 10.1016/j.cveq.2016.11.006.

GUNGOR, H.; ILHAN, N.; EROKSUZ, H. The effectiveness of cyclooxygenase-2 inhibitors and evaluation of angiogenesis in the model of experimental colorectal cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 221-229, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562216>>. doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.066.

HARRIS, R. E.; ALSHAFIE, G. A.; ABOU-ISSA, H.; SEIBERT, K. Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase 2 inhibitor. **Cancer Research**, v. 60, n. 8, p. 2101-2103, 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10786667>>.

HARRIS, R. E.; CASTO, B. C.; HARRIS, Z. M. Cyclooxygenase-2 and the Inflammogenesis of breast cancer. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 4, p. 677-692, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302170>>. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.677.

HSU, L.A.; CHING, T. T.; WANG, D. S.; SONG, X.; RANGNEKAR, V. M.; et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 15, p. 11397-11403, 2000. Disponível em: <<http://www.jbc.org/content/275/15/11397.long>>.

KENNEDY, B. M.; HARRIS, R. E. Cyclooxygenase and lipoxygenase gene expression in the inflammogenesis of breast cancer. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 909-923, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29736687>>. doi: 10.1007/s10787-018-0489-6.

LIEN, E. C.; DIBBLE, C. C.; TOKER, A. PI3K signaling in cancer: beyond AKT. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 45, p. 62-71, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343126>>. doi: 10.1016/j.ceb.2017.02.007.

LIU, W. C.; ZHENG, Z. X.; TAN, K. H.; MEREDITH, G. J. Multidimensional treatment of cancer pain. **Current Oncology Report**, v. 19, n. 2, p. 10, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28220448>>. doi: 10.1007/s11912-017-0570-0.

MICHELIN, A. F.; FERREIRA, A. A. P.; BITAR, V. G.; LOPES, L. C. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. **Revista de Ciências Médicas**, v. 4, n. 15, p. 321-332, 2006. Disponível em: <<http://periodicos.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/viewFile/1103/1078>>.

MARNETT, L. J. Aspirin and related nonsteroidal anti-inflammatory drugs as chemopreventive agents against colon cancer. **Preventive Medicine**, v. 24, n. 2, p. 103-106, 1995. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7597006>>. doi: 10.1006/pmed.1995.1017.

NIJS, J.; LEYSEN, L.; ADRIAENSSENS, N.; AGUILAR FERRÁNDIZ, M. E.; DEVOOGDT, N.; et al. Pain following cancer treatment: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. **Acta Oncol.** v. 55, n. 6, p. 659-63, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142228>>. doi: 10.3109/0284186X.2016.1167958.

OLIVEIRA, M. V.; ALDRIGHI, M. J.; RINALDI, F. J. Quimioprevenção do câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 6, n. 52, p. 453-459, 2006. Disponível em: <[www.scielo.br/pdf/ramb/v52n6/a28v52n6.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ramb/v52n6/a28v52n6.pdf)>.

RAMOS, R. S.; VOLPATO, R.; LOPES, M. D. A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. **Veterinária e Zootecnia**, v. 17, n. 4, p. 461-468, 2010. Disponível em: <<http://www.fmvz.unesp.br/rvz/index.php/rvz/article/view/46/57>>.

SALIBA, R.; HUBER, R.; PENTER, J. D. Controle da dor em pequenos animais. **Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, p. 1981-1988, 2011. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/view/5255>>.

SIMON, B. T.; SCALLAN, E. M.; VON PFEIL, D. J. F.; BORUTA, D. T.; WALL, R.; et al. Perceptions and opinions of pet owners in the United States about surgery, pain management, and anesthesia in dogs and cats. **Veterinary Surgery**, v. 47, n. 2, p. 277-284, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29178464>>. doi: 10.1111/vsu.12753.

TAFFAREL, M. O.; TOMAZ, D. F.; TOMACHEUSKI, R. M. Reconhecimento e avaliação da dor em pacientes oncológicos. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 3, n. 2, p. 117-124, 2016. Disponível em: <<http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/RevCiVet/article/view/34113>>. <http://dx.doi.org/10.4025/revcivet.v3i2.34113>

USTÜN ALKAN, F.; USTÜNER, O.; BAKIREL, T.; CINAR, S.; ERTEN, G.; DENIZ, G. The effects of piroxicam and deracoxib on canine mamary tumour cell line. **The Scientific World Journal**, 2012:976740, 2012. doi: 10.1100/2012/976740.

VIALARD, C.; LARRIVÉE, B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. **Angiogenesis**. v. 20, n. 4, p. 409-426, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28660302>>. doi: 10.1007/s10456-017-9562-9.

WALTER, C.; BIASUCCI, L. M. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs revisited. **Postgraduate Medicine**, v. 130, n. 1, p. 55-71, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29202670>>. doi: 10.1080/00325481.2018.1412799.

WANG, K. Autophagy and apoptosis in liver injury. **Cell Cycle**, v. 14, n. 11, p. 1631-1642, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927598>>. doi: 10.1080/15384101.2015.1038685.

WANG, X.; PETERS, U.; POTTER, J. D.; WHITE, E. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with colorectal cancer by subgroups in the vitamins and lifestyle (VITAL) study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 24, n. 4, p. 727-735, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25613116>>. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1253.

YASBEK, K. V. B.; FANTONI, D. T. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 226, n. 8, p. 1354-1358, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15844428>>.

YASBEK, K. V. B. Avaliação da dor e da qualidade de vida em cães com câncer. **Revista Dor**, v. 3, n. 9, p. 1297-1304, 2008. Disponível em: <[http://unimagemwebcast.com.br/webcast/revistador/Dor/2008/volume\\_9/número\\_3/9\\_3\\_f.htm](http://unimagemwebcast.com.br/webcast/revistador/Dor/2008/volume_9/número_3/9_3_f.htm)>. Acesso em: 31 mar. 2014.

YOSHITAKE, R.; SAEKI, K.; WATANABE, M.; NAKAOKA, N.; ONG, S. M.; et al. Molecular investigation of the direct anti-tumour effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a panel of canine cancer cell lines. **Veterinary Journal**, v. 221, p. 38-47, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283079>>. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.02.001.

ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D. Bases da Patologia em Veterinária. In: NEWKIRK, K. M.; BRANNICK, E. M.; KUSEWITT, D. F. **Neoplasia e Biologia Tumoral**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap. 6, p. 286-323, 2018.

ZHANG, X.; DONNAN, P. T.; BELL, S.; GUTHRIE, B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 256, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28764659>>. doi: 10.1186/s12882-017-0673-8.