

## USO DE INIBIDORES DE COX-2 NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DE BEXIGA EM CÃES – REVISÃO

Paulo César Jark<sup>1</sup>  
Luiz Henrique de Araújo Machado<sup>2</sup>  
Maria Lúcia Gomes Lourenço<sup>2</sup>  
Michiko Sakate<sup>2</sup>

### RESUMO

Nas últimas décadas diversos estudos têm sido realizados correlacionando o desenvolvimento e progressão de alguns tipos de neoplasias com a presença da ciclooxigenase-2 (COX-2) e consequentemente superprodução de prostaglandinas nas células tumorais. Os mecanismos envolvidos neste processo são a inibição da apoptose, a indução de angiogênese, o estímulo à proliferação celular, o aumento na capacidade de invasão tumoral (favorecendo os mecanismos de metástase) e a supressão do sistema imune. A partir destas observações, o uso de inibidores de COX-2 foi sugerido em alguns tipos de neoplasias especialmente no carcinoma de células de transição de bexiga. Neste contexto, o presente trabalho consiste da revisão de literatura sobre o uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães.

**Palavras chaves:** bexiga, carcinoma de células de transição, COX-2, oncologia

### THE USE OF COX-2 INHIBITOR IN THE TREATMENT OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF URINARY BLADDER IN DOGS – REVIEW

### ABSTRACT

Recently several studies have been performed correlating the development and progression of some types of cancer with cyclooxygenase 2 (COX-2) use and therefore the production of prostaglandins in human and animals tumor cells. The mechanisms involved in this process are the inhibition of apoptosis, induction of angiogenesis, stimulating cell proliferation, increased tumor invasiveness (favoring metastasis mechanisms) and the suppression of the immune system. These observations suggested the benefits with the use of COX-2 inhibitor in some types of cancer, especially of transitional cell bladder carcinoma. In this context, this paper aims to briefly review the literature of COX-2 inhibitor use in the treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs.

**Key words:** bladder, transitional cell carcinoma, COX-2, oncology

---

<sup>1</sup> Médico Veterinário, Residente, Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ- UNESP- Botucatu, autor de correspondência – paulocjark@hotmail.com

<sup>2</sup> Prof. Ass. Dr. Departamento de Clínica Veterinária – FMVZ-UNESP - Botucatu

---

Jark PC. et al. Uso de inibidores de Cox-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães – Revisão. Vet. e Zootec. 2011 dez.; 18(4): 523-530.

## USO DE INHIBIDORES DE COX-2 EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSICIONES DE VEJIGA EN PERROS - REVISIÓN

### RESUMEN

En las últimas décadas varios estudios tienen sido realizados correlacionando el desarrollo y progresión de ciertos tipos de neoplasia con la presencia de la ciclooxigenase-2 (COX-2) y por lo tanto exceso de producción de las prostaglandinas en las células tumorales. Los mecanismos implicados en este proceso son la inhibición de la apoptosis, la inducción de angiogénesis, la estimulación de la proliferación celular, el aumento en la capacidad de invasión del tumor (lo que favorece los mecanismos de metástasis) y la supresión del sistema inmune. A partir de estas observaciones el uso de inhibidores de COX-2 se han sugerido y algunos tipo de neoplasias especialmente en el carcinoma de células de transiciones de vejiga. En este contexto, el presente trabajo consiste de una revisión bibliográfica sobre el uso de inhibidores de COX-2 en el tratamiento del carcinoma de células de transicionales de vejiga en perros

**Palabras-clave:** vejiga, carcinoma de células de transiciones, COX-2, oncología

### INTRODUÇÃO

As cicloxigenases são enzimas responsáveis pela ciclooxigenação e peroxidação do ácido aracônico proveniente da membrana celular, levando a formação de prostaglandinas (1-3).

A cicloxigenase-1 (COX -1) também chamada de constitutiva é encontrada na maioria dos tecidos e se relaciona a produção de prostaglandinas com efeitos fisiológicos como a proteção da mucosa gástrica, melhora da perfusão renal e agregação plaquetária (1,4,5).

A cicloxigenase-2 (COX-2) é uma enzima induzida e sintetizada em processos inflamatórios e neoplásicos (2,4,6). Estudos demonstraram que a COX-2 pode ser induzida pelos oncogenes *ras* e *scr*, hipóxia tecidual, raios ultravioletas, interleucinas, andrógenos, fator de crescimento epidermal, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e benzopirenos (3). Recentemente, foi descoberta a cicloxigenase-3 (COX-3), envolvida em processos anti-inflamatórios (2).

Diversos estudos têm sido realizados correlacionando o desenvolvimento e progressão de alguns tipos de neoplasias com a presença da COX-2 nas células tumorais humanas e animais (7-9) A partir destas observações foram sugeridos os benefícios do uso de inibidores de COX-2 na terapia antineoplásica (4).

### RELAÇÃO ENTRE COX-2 E O CÂNCER

A correlação entre COX-2 e o câncer foi descoberta a partir de observações de que pacientes que faziam uso de antiinflamatórios não esteroidais para alívio da dor, em casos de tumores gastrointestinais, apresentavam regressão do tumor (3). Estudos posteriores verificaram uma diminuição de 40-50% do risco de desenvolvimento de câncer de cólon e reto em pessoas que usavam regularmente antiinflamatórios não esteroidais (3,10).

Para investigar o papel da COX-2 no processo de carcinogênese de forma mais aprofundada, alguns estudos utilizaram modelos experimentais (ratos) que apresentavam uma deleção do gene para expressão de COX-2. Nestes animais, houve uma redução de 86% no desenvolvimento de pólipos intestinais quando comparados com animais que expressaram normalmente a COX-2 (2).

Vários mecanismos foram propostos na tentativa de explicar a relação entre a expressão de COX-2 e conseqüentemente a superprodução de prostaglandinas nas células tumorais e o processo de carcinogênese. Dentre estes mecanismos, podem ser citados a inibição da apoptose, a indução de angiogênese, o estímulo à proliferação celular, o aumento na capacidade de invasão tumoral (favorecendo os mecanismos de metástase) e a supressão do sistema imune (4,6,7,10-12).

A diminuição da apoptose devido à expressão de COX-2 nas células neoplásicas, faz com que aumente o tempo de sobrevivência das células e conseqüentemente favoreça o acúmulo de mutações genéticas sucessivas, contribuindo para a progressão do tumor (7). Um estudo em carcinomas de células de transição de bexiga em humanos demonstrou correlação positiva entre a expressão de COX-2 e a expressão de survivina, uma proteína membro da família das proteínas inibidoras de apoptose (13). Evidências sugerem que o uso de um inibidor de COX-2, especificamente o celecoxib, pode levar a diminuição da expressão de proteínas inibidoras de apoptose como o Bcl-2, Bcl-xL, survivina, e aumento de proteínas pró apoptóticas como a Bad (10).

A superexpressão de COX-2 também está relacionada com o aumento na expressão de fatores de crescimento vascular, e conseqüentemente com o processo de angiogênese, que é considerado um mecanismo fundamental para o desenvolvimento tumoral, uma vez que contribui para a nutrição das células neoplásicas, e é uma importante via para disseminação destas células durante o processo de metástase (2,7). Uma correlação positiva foi demonstrada entre a expressão de COX-2 e de um fator de crescimento endotelial vascular em tumores de mama em humanos (2). Jones et al. (14) demonstraram que tanto o uso de inibidores seletivos de COX-2 como os não seletivos inibem a angiogênese por meio de efeitos diretos no endotélio vascular.

Outro mecanismo fundamental para o desenvolvimento de metástase e progressão de um tumor é a capacidade de invasão das células neoplásicas em outros órgãos. Para que isso ocorra, é necessário que haja uma perda da adesão celular ao tecido de origem permitindo a mobilidade e invasão em outros tecidos. Pesquisas demonstraram que o aumento na expressão de COX-2 está relacionado ao aumento na atividade de determinadas proteínas, como as metaloproteinases, enzimas responsáveis pela digestão do colágeno na matriz intercelular, permitindo o rompimento das barreiras e invasão tecidual (7). No estudo de câncer de cólon, foi observado que células que expressavam maior quantidade de COX-2 apresentavam maior potencial de invasão celular e metástase quando comparadas com células que expressavam uma menor quantidade desta enzima (2).

Atualmente sabe-se que o sistema imune tem papel fundamental no controle do desenvolvimento de células neoplásicas. As observações que sustentam este fato são: remissões espontâneas de algumas neoplasias sem tratamento; a maior incidência de câncer em pacientes imunossuprimidos; a presença de infiltrados linfóides em tumores sólidos e a documentação, embora rara, de remissão de tumores apenas com uso de imunomoduladores (15). Em situações normais, o organismo é capaz de destruir clones de células transformadas ou combater células tumorais já formadas. A expressão de COX-2, e a conseqüente produção de prostaglandinas, leva a supressão na produção de linfócitos B e T, diminuição na produção de linfocinas, diminuição na formação de células *Natural Killers*, inibição da liberação de interleucinas resultando na síntese de células T não responsivas. Toda essa falha no sistema imunológico favorece o desenvolvimento tumoral (7).

A relação entre a expressão de COX-2 e a carcinogênese têm sido pesquisada em diversos tipos de tumores em humanos e cães, incluindo o carcinoma de células de transição de bexiga, carcinoma prostático, carcinoma de células escamosas, adenoma e adenocarcinoma cólon retal, osteossarcoma e melanoma oral. Conseqüentemente, o uso de inibidores de COX-

2 tem sido amplamente estudado em vários destes tumores especialmente no carcinoma de células de transição de bexiga (6,16-22).

## **CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DE BEXIGA**

Em humanos, o carcinoma de células de transição corresponde a 90% dos tumores de bexiga e anualmente são diagnosticados aproximadamente 67.000 novos casos de tumores de bexiga (6). Em cães, o carcinoma de células de transição de bexiga também é considerado a neoplasia mais comum neste órgão (23).

A etiologia desta doença é multifatorial e inclui fatores ambientais como o uso de inseticidas derivados do petróleo, exposição à ciclofosfamida, exposição do uroepitélio vesical a carcinógenos presentes na urina como os derivados do metabolismo do triptofano e fatores relacionados ao próprio animal, como a obesidade (16). Este tumor pode se apresentar como uma formação nodular ou com o espessamento difuso da parede vesical (20). Geralmente esta neoplasia tem início no trígono de onde se estende para o corpo vesical (23).

A média de idade dos cães acometidos é de 11 anos, sendo a raça Scottish terrier considerada a mais predisposta. Em relação à predisposição sexual, as fêmeas apresentam maior incidência da doença, sendo a proporção entre fêmeas e machos de 1,7:1 (16, 24).

Os sinais clínicos preliminares são confundidos com sinais observados em outras enfermidades do trato urinário inferior que incluem hematuria, disúria, polaciúria, estrangúria ou até incontinência urinária (21). Com a expansão do tumor, pode ocorrer obstrução uretral e retenção urinária (24).

Em relação aos meios diagnósticos, a urinálise dificilmente revela a presença de células neoplásicas, mas é útil na detecção de hematuria, leucocitúria e presença de bactérias associadas ao quadro. Técnicas especiais de lavagem vesical e citocentrifugação com coloração específica do material podem ser úteis no diagnóstico. A cistografia de contraste e a ultrassonografia são exames indispensáveis para o diagnóstico. Assim como em várias neoplasias, a confirmação diagnóstica é realizada pelo exame histopatológico e a amostra pode ser obtida por cistoscopia ou laparotomia exploratória (21).

O tratamento varia de acordo com o tamanho e localização tumoral e geralmente inclui a remoção cirúrgica seguida de quimioterapia com agente único como a cisplatina, carboplatina, mitoxantrona, actinomicina D ou doxorubicina (23). Em muitos casos, o carcinoma de células de transição apresenta resposta deficiente à quimioterapia, desta forma, o uso de inibidores de COX-2 se torna uma alternativa promissora no tratamento desta neoplasia quando em associação com outras modalidades terapêuticas (23, 24).

## **COX-2 E O CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DE BEXIGA**

Mesmo sabendo-se que os carcinomas de células de transição de bexiga são um dos principais tumores que expressam a COX-2, existem variações individuais dentro de um tipo histológico de neoplasia. Em um levantamento de 52 casos de carcinoma de células de transição de bexiga em cães, 57,7% foram positivos para COX-2 (20). Nassir et al. (25), avaliando a expressão de COX 1 e 2 em 18 cães com carcinoma de células de transição e em oito animais controle, observaram expressão de COX- 2 em todos os casos de neoplasia e expressão de COX-1 em tecido normal e em três casos de carcinoma de células de transição de bexiga.

Os estudos que correlacionaram a expressão de COX-2 ao grau de diferenciação e poder de invasão tumoral dos carcinomas de célula de transição, mostram resultados conflitantes. Ristimaki et al. (26) e Shyong et al. (11) observaram em humanos que os tumores menos invasivos e aqueles bem diferenciados apresentaram maior expressão de COX-2 em relação a

tumores com comportamento invasivo e indiferenciados. Os mesmos autores sugeriram que o fato da expressão de COX-2 ser maior, nos estágios iniciais do tumor, ressalta a importância da atividade de COX-2 na carcinogênese e no desenvolvimento nas lesões precursoras de malignidade contribuindo assim para o desenvolvimento tumoral, o que reforça o uso dos inibidores de COX-2 também na quimioprevenção de certos tumores. Porém Wadhwa et al. (27) observaram maior expressão de COX-2 nos estágios mais avançados e em tumores mais invasivos.

## INIBIDORES DE COX-2 NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS DE TRANSIÇÃO DE BEXIGA

Estudos avaliando o uso de inibidores de COX-2 no tratamento de carcinoma de células de transição de bexiga, tanto em humanos como em animais, demonstram resultados promissores (17-19, 22, 28-30).

Mohammed et al. (18) avaliaram os efeitos do uso de inibidores de COX-2 quanto à resposta tumoral, apoptose e angiogênese em cães, utilizando esta espécie como modelo para o estudo de neoplasias de bexiga em seres humanos. Dos 18 cães com carcinoma de células de transição de bexiga que utilizaram inibidor de COX-2, nenhum obteve remissão completa, porém 33% obtiveram remissão parcial (decréscimo em 50% do tamanho do tumor e ausência de novas lesões), 50% mantiveram a doença estável (alteração menor que 50% no volume tumoral e ausência de novas lesões) e apenas 17% apresentaram progressão da lesão (aumento de 50% no volume tumoral ou aparecimento de novas lesões).

Knapp et al. (17) utilizando 16 cães com carcinoma de células de transição de bexiga, compararam o uso de quimioterapia isolada com cisplatina em relação à associada ao uso de um inibidor de COX-2. Dos oito cães que utilizaram apenas a quimioterapia, nenhum apresentou remissão completa ou parcial; quatro cães apresentaram doença estável e nos outros quatro animais houve progressão da neoplasia. No grupo que utilizou quimioterapia com cisplatina associado ao piroxicam (inibidor de COX-2), dois cães apresentaram remissão completa, quatro tiveram remissão parcial, dois permaneceram estáveis e em nenhum deles houve progressão da neoplasia.

Knapp et al. (28) também avaliaram o uso de piroxicam em 18 casos de carcinoma de células de transição de bexiga, e os resultados mostraram uma redução no volume do tumor em 66% dos pacientes que utilizaram o inibidor de COX-2.

Boria et al. (19), avaliaram o uso do piroxicam associado a carboplatina em 31 cães com ocorrência natural de carcinoma de células de transição de bexiga. Dos 31 cães inclusos na pesquisa, 29 deles foram avaliados quanto a resposta ao protocolo instituído. Onze animais mostraram regressão parcial da doença, em 13 permaneceram estáveis e cinco animais tiveram progressão da doença após seis semanas de tratamento. A toxicidade gastrointestinal foi observada em 23 animais e hematológica em 11 animais (19).

Embora seja importante a confirmação da expressão de COX-2 nos tecidos neoplásicos antes do início da terapia, um estudo revelou não haver correlação entre o grau de expressão de COX-2 (porcentagem de células ou intensidade de marcação) e a concentração de prostaglandinas no tumor com a taxa de resposta clínica com o uso de piroxicam em carcinoma de células de transição (31).

Monseni et al. (29) demonstraram que o uso, *in vitro*, de inibidores de COX-2, no tratamento de tumores de bexiga em humanos, reduziu o crescimento tumoral por meio dos mecanismos de indução de apoptose celular.

Henry et al. (30) verificaram a eficácia do tratamento combinado de piroxicam com mitoxantrona em carcinoma de células de transição de cães como modelo experimental para o estudo desta neoplasia em humanos. Dos 48 animais avaliados, um animal apresentou

remissão completa, em 16 casos houve remissão parcial, 22 animais permaneceram com a doença estável e em apenas nove casos houve progressão do tumor. A taxa de resposta, que inclui a remissão completa e parcial, foi de 35,4%. A duração média da resposta a este tratamento (associação de piroxicam e mitoxantrona) foi de 194 dias e o tempo médio de sobrevida dos animais de 350 dias. Estes resultados foram superiores em relação ao tempo médio de resposta e de sobrevida quando comparado a estudos prévios que utilizaram estes medicamentos isoladamente.

Dhawan et al. (22) avaliaram o uso do inibidor de COX-2 celecoxib em humanos com carcinoma de células de transição. Os pacientes receberam a medicação a partir do diagnóstico até realização da cistectomia. Dos 13 pacientes que receberam o celecoxib, três não apresentavam doença residual no momento da cirurgia e de 10 pacientes, sete apresentaram maior indução de apoptose quando comparado ao grupo controle que não recebeu o celecoxib. Neste estudo foi avaliada ainda a expressão dos fatores de crescimento endotelial relacionados a angiogênese. Os pacientes que receberam o inibidor de COX-2 apresentaram um decréscimo na expressão destes fatores quando comparados ao grupo controle, corroborando com os dados da literatura sobre a inibição da angiogênese provocada pelo uso de inibidores de COX-2.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação da expressão de COX-2 com a carcinogênese está bem descrita em diversas neoplasias tanto em humanos como em animais. O uso de inibidores de COX-2, no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães, tem demonstrado resultados promissores para o surgimento de uma nova modalidade terapêutica adjuvante.

Embora as pesquisas realizadas em humanos demonstrem boas perspectivas em relação aos inibidores da COX-2, na medicina veterinária, ainda são escassas ou realizadas em pequeno número de animais, representando, portanto um amplo campo de pesquisa nesta área.

## REFERÊNCIAS

1. Andrade SF. Antiinflamatórios. In: Manual de terapêutica veterinária. São Paulo: Roca; 2002. p.89-113.
2. Groot DJA, Vries EGE, Groen HJM, Jong S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: from lab to clinic. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;61:52-69.
3. Hayes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? *Vet Comp Oncol*. 2007;5:1-13.
4. Mohammed SI, Khan KNM, Sellers RS, Hayec MG, De Nicola DB, Wu L, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004;70:479-83.
5. Clifford CA. Cancer and non-steroidal drugs. In: *Proceedings of North American Veterinary Conference*; 2005, Orlando. Orlando: NAVC; 2005. p.619.
6. Dhawan D, Jefreys AB, Zheng R, Stewart JC, Knapp DW. Cyclooxygenase-2 dependent and independent antitumor effects induced by celecoxib in urinary bladder cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2008;7:897-904.

7. Kanaoka S, Takai T, Yoshida K. Cyclooxygenase-2 and tumor biology. *Adv Clin Chem.* 2007;43:59-78.
8. Morrisom WB. Non-cytotoxic drugs in cancer treatment. In: *Proceedings of North American Veterinary Conference; 2007, Ithaca. Ithaca: NAVC; 2007.*
9. Lloret A. The use of cox-2 drugs in oncology: clinical case. In: *Proceedings of Southern European Veterinary Conference; 2008, Barcelona. Barcelona: Avepa; 2008.*
10. Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2) – Independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 Inhibitor. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:736-47.
11. Shyong D, Chen IH, Chang SY. The expression of cyclooxygenase in transitional cell carcinoma cell lines: its correlation with tumor differentiation, invasiveness and prostanoids production. *Eur Urol.* 2003;44:491-4.
12. Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH, Holt DE, Manfredi MJ, Soreno KU. Assessment of cyclooxygenase -2 expression in canine hemangiosarcoma, histiocytic sarcoma e mast cell tumor. *Vet Pathol.* 2005;42:350-3.
13. Jang TJ, Lee KS. The expression of cyclooxygenases-2 and surviving in urinary bladder transitional cell carcinoma. *Korean J Pathol.* 2009;43:206-11.
14. Jones MK, Wang H, Pescar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh J, et al. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med.* 1999;5:1418-23.
15. Macewen EG, Helfand SC. Immunology and biologic therapy of cancer. In: *Withrow SJ, MacEwan EG. Small animal clinical oncology. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p.99-111.*
16. Knapp DW, Glickman WR, Denicola DB, Bonney PL, Tsang BS, Lawrence T, et al. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of urinary bladder: a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2000;5:47-59.
17. Knapp DW, Glickman NW, Widmer WR, Denicola DB, Adams LG, Kuczek T, et al. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46:221-6.
18. Mohammed SI, Bennett PF, Craig BA, Glickman NW, Mutsaer AJ, Snyder PW, et al. Effects of the Cyclooxygenase inhibitor, Piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Res.* 2002;62:356-8.
19. Boria PA, Glickman NW, Schimidt BR, Widmer WR, Mutsaers AJ, Adams LG, et al. Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet Comp Oncol.* 2005;3:73-80.
20. Lee JY, Tanabe S, Shimoriha H, Kobayashi Y, Oomachi T, Azuma S, et al. Expression of cyclooxygenase -2, P-glycoprotein and multi-drug resistance associated protein in canine transitional cell carcinoma. *Res Vet Sci.* 2007;83:210-6.

21. Henry CJ. Transitional cell carcinoma. In: Proceedings of the 32° World Small Animal Veterinary Association; 2007, Sydney. Sydney: Wsava; 2007.
22. Dhawan D, Craig BA, Cheng L, Snyder PW, Mohammed SI, Stewart JC, et al. Effects of short-term Celecoxib treatment in patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:1371-7.
23. Daleck CR, De Nardi AB, Rodigheri SM, Motta FR. Neoplasia do sistema urinário. In: *Oncologia em cães e gatos.* São Paulo: Roca; 2008. p.471-9.
24. Crow SE. Canine cancer genetics: transitional cell carcinoma in Scottish terrier. *Cancer Ther.* 2008;6:177-80.
25. Nasir K, Khan M, Knapp DW, Denicola DB, Harris RK. Expression of cyclooxygenase-2 in transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dog. *Am J Vet Res.* 2000;61:478-81.
26. Ristimaki A, Nieminem O, Saukkonen K, Hotakainem K, Nordling S, Haglund C. Expression of cyclooxygenase-2 in human transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Am J Pathol.* 2001;158:849-53.
27. Wadhwa P, Goswami AK, Joshi K, Sharma SK. Cyclooxygenase-2 expression increase with the stage and grade in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int Urol Nephrol.* 2005;37:47-53.
28. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, Denicola DB, et al. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med.* 1994;8:273-8.
29. Mohseni H, Zaslau S, Mcfadden D, Riggs DR, Jackson BJ, Kandzari S. COX-2 inhibitor demonstrates potent anti-proliferative effects on bladder cancer In vitro. *J Surg Res.* 2004;119:138-42.
30. Henry CJ, Mccaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, et al. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxican in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9:906-11.
31. Mutsaers AJ, Mohammed DB, Denicola DB, Snyder PW, Glickman PF, Bennett PF, et al. Pretreatment tumor prostaglandin E2 concentration and cyclooxygenase-2 expression are not associated with the response of canine naturally occurring invasive urinary bladder cancer to cyclooxygenase inhibitor therapy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72:181-6.

**Recebido em: 18/11/10**

**Aceito em: 19/10/11**