

EFEITO ANTITUMORAL DA CURCUMINA NO CARCINOMA UROTELIAL DE BEXIGA CANINO E HUMANO – REVISÃO DE LITERATURA

Thayná Oliveira da Silva¹
Luis Gustavo Ramos de Moraes Calheiros²
Renée Laufer Amorim³

RESUMO

Estudos recentes vêm demonstrando a eficácia de produtos naturais como agentes terapêuticos anti-tumorais, avaliando-se o mecanismo de ação frente a diferentes células neoplásicas na medicina humana e veterinária. Dentre eles, a cúrcuma, conhecida como açafrão, destaca-se por suas propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas e pró-apoptóticas. A curcumina é o principal composto ativo da cúrcuma e possui efeito antiproliferativo e pró apoptótico satisfatório, já descrito em diferentes linhagens neoplásicas. Sua eficácia, quando associada a diversos quimioterápicos, tem sido avaliada na busca de aumentar seus efeitos e biodisponibilidade. No trato urinário, a bexiga é o órgão mais acometido por neoplasias, sendo 80% destas malignas, incluindo o carcinoma urotelial canino (CUB), que corresponde a cerca de 2% de todos os tumores malignos do trato urinário inferior e superior. Comumente apresentada como uma neoplasia invasiva de alto grau, localizada na região do trígono e metastática. Seu tratamento inclui excisão cirúrgica, quimioterapia, emprego de inibidores de ciclooxigenase (COX), radioterapia, ou a combinação desses. Entretanto, a intervenção cirúrgica muitas vezes é inviabilizada pela localização da lesão. Além disso, estudos recentes demonstraram que esta neoplasia possui semelhança com CUB humano em diferentes aspectos, servindo como um modelo natural na busca de novas estratégias terapêuticas e diagnósticas. Abordamos a respeito do uso de curcumina na terapêutica do carcinoma de bexiga, buscando estimular o desenvolvimento de mais pesquisas acerca dessa temática.

Palavras-chave: bexiga, urotelial, cão, curcumina, quimioterapia.

ANTITUMOR EFFECT OF CURCUMIN IN CANINE AND HUMAN BLADDER UROTHELIAL CARCINOMA. LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Recent studies have demonstrated differences in the prevention of natural products as antitumor therapeutic agents, evaluating the mechanism of action against neoplastic cells in human and veterinary medicine. Among them, turmeric, known as turmeric, stands out for its anti-inflammatory, anti-proliferative and pro-apoptotic properties. Curcumin is the main active compound of turmeric and has a useful antiproliferative and proapoptotic effect, already described in different neoplastic strains. In the urinary tract, the bladder is the organ most affected by neoplasms, 80% of which are malignant, including canine urothelial carcinoma (CUB), which corresponds to about 2% of all malignant tumors of the lower and upper urinary tract. Comment presented as a high-grade invasive neoplasm, located in the trigone and metastatic region. Their treatment is excision by machines, COX cyclooxygenase inhibitors, radiation therapy, or most of them. However, the location is often made impossible by the lesion. In addition, modern and recent studies seek that this similar neoplasm has different

¹ Mestre em Patologia Veterinária, FMVZ-UNESP, Campus de Botucatu. Correspondência: thayna.o.silva@live.com

² Mestrando em Patologia Veterinária, FMVZ-UNESP, Campus de Botucatu. lgrm.calheiros@unesp.br

³ Docente da instituição de ensino FMVZ-UNESP, Campus de Botucatu. renee.laufer-amorim@unesp.br

characteristics, as a human UB model therapeutic strategy. We discussed the use of curcumin in the therapy of bladder carcinoma, seeking to stimulate the development of more research on this topic.

Keywords: bladder, urothelial, dog, curcumin, chemotherapy.

EFECHO ANTITUMORAL DE LA CURCUMINA EN EL CARCINOMA UROTHELIAL DE VEJIGA CANINA Y HUMANA. REVISIÓN DE LITERATURA

RESUMEN

Estudios recientes han demostrado diferencias en la prevención de productos naturales como agentes terapéuticos antitumorales, evaluando el mecanismo de acción frente a células neoplásicas en medicina humana y veterinaria. Entre ellas, la cúrcuma, conocida como cúrcuma, destaca por sus propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y proapoptóticas. La curcumina es el principal compuesto activo de la cúrcuma y tiene un útil efecto antiproliferativo y proapoptótico, ya descrito en diferentes cepas neoplásicas. En el tracto urinario, la vejiga es el órgano más afectado por neoplasias, el 80% de las cuales son malignas, entre ellas el carcinoma urotelial canino (CUB), que corresponde a cerca del 2% de todos los tumores malignos del tracto urinario inferior y superior. Comentario presentado como neoplasia invasiva de alto grado, localizada en trígono y región metastásica. Su tratamiento es la escisión por máquinas, inhibidores de la ciclooxigenasa COX, radioterapia, o la mayoría de ellos. Sin embargo, la localización a menudo se ve imposibilitada por la lesión. Además, estudios modernos y recientes buscan que esta neoplasia similar tenga características diferentes, como estrategias terapéuticas modelo de UB humana. Discutimos el uso de la curcumina en la terapia del carcinoma de vejiga, buscando estimular el desarrollo de más investigaciones sobre este tema.

Palabras clave: vejiga, urotelial, perro, curcumina, quimioterapia.

INTRODUÇÃO

O termo câncer, segundo o Instituto Nacional de Câncer (1), abrange mais de 100 diferentes tipos de doenças malignas, caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que sofreram mutação genética e que adquirem capacidade invasiva e metastática. Trata-se de uma das doenças que mais gera impacto na saúde mundial, e o número de agravos e mortes relacionados a essa condição está aumentando exponencialmente. Para o Brasil, a estimativa prevista é que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer por ano no do triênio 2020-2022.

As neoplasias de bexiga ocupam a 7ª posição dentre os tumores mais incidentes em pacientes do sexo masculino. A estimativa mais recente aponta que, no Brasil, houve 10.640 novos casos de câncer de bexiga diagnosticados (7.590 em homens e 3.050 em mulheres) para cada ano do triênio 2020/2022 (1).

Nos cães, a neoplasia de maior ocorrência natural na bexiga é o carcinoma urotelial (CUB), correspondendo a cerca de 2% de todos os tumores malignos do trato urinário, além de representar mais de 90% das neoplasias malignas desse órgão. Todos os anos são registrados 10 mil novos casos desta neoplasia no mundo (2,3,4).

Neste cenário, atualmente, os compostos obtidos de plantas vêm ganhando destaque na medicina natural e existem diversos estudos que demonstram os benefícios gerados ao organismo (5). A curcumina, principal composto da *Curcuma longa* L., possui um potencial antitumoral frequentemente satisfatório, testado em diferentes linhagens tumorais, inclusive de

bexiga. Inclusive, esses efeitos são observados quando associados a quimioterápicos e a novas formulações (6).

A partir disso, essa revisão visa elucidar o uso de curcumina na terapêutica do carcinoma de bexiga e estimular o desenvolvimento de mais pesquisas acerca dessa temática.

DESENVOLVIMENTO

A bexiga é um órgão reservatório responsável pelo armazenamento temporário da urina, proveniente dos rins e ureteres que, posteriormente, será eliminada pela uretra no ato da micção. Ela é revestida por um epitélio de transição, uma camada muscular, adventícia e em algumas regiões uma serosa. Seu epitélio é composto por três camadas: superficial, intermediária e basal (7).

Em sua maioria, os CUB's caracterizam-se por neoplasias invasivas de alto grau e comumente localizados na região do trígono, podendo ou não acometer a uretra e a próstata, em machos (3). Segundo Carvalho (8), esta neoplasia pode se apresentar de maneira nodular ou difusa, como um espessamento difuso da parede da bexiga tendo, geralmente, inicia-se no trígono e extensão para o corpo vesical.

Os sinais clínicos são locais e comuns a outras afecções do trato urinário inferior, como hematúria, disúria, polaquiúria, obstruções e complicações relacionadas à doença metastática nodais e distantes, presente em 16% a 14% dos cães (9).

Sua etiologia ainda é desconhecida e alguns autores sugerem fatores como variantes genéticas hereditárias e exposições ambientais a herbicidas e inseticidas (10).

Exames por imagem, como a cistografia de contraste e a ultrassonografia, são indispensáveis para o diagnóstico, além de que técnicas especiais de lavagem vesical e citocentrifugação podem ser úteis na distinção dos diagnósticos diferenciais. Já a urinálise é voltada à detecção de hematúria, leucocitúria e presença de bactérias associadas ao quadro, visto que a visualização de células neoplásicas nesta técnica é pouco frequente. A confirmação diagnóstica é realizada pelo exame histopatológico através de biópsias obtidas por cistoscopia ou laparotomia exploratória (11).

O tratamento para o CUB inclui a cirurgia, quimioterapia, inibidores da ciclooxigenase (COX), radioterapia ou a combinação destes, visando aumentar os efeitos antitumorais (12). Além disso, em muitos casos, a intervenção cirúrgica é inviabilizada devido à apresentação comum em trígono e aos riscos de se desenvolver incontinência urinária, podendo resultar em morbidade e diminuição da qualidade de vida destes animais (13).

Dentre os quimioterápicos, a cisplatina, carboplatina, mitoxantrona, actinomicina D ou doxorubicina podem ser empregadas (14). O tratamento quimioterápico, isolado ou em associação, embora não curativo, é muito utilizado, pois pode promover o controle ou remissão desta doença (3). Estudos comparativos já demonstraram um tempo de sobrevivência média de 181 dias para quimioterapias sistêmicas associadas ao uso de piroxicam e, 291 dias para a combinação de mitoxantrona e piroxicam (15).

Além disso, um estudo realizado por Knapp e colaboradores (10) demonstrou que a grande maioria das neoplasias da bexiga está associada à ocorrência de metástases, estando ou não correlacionadas à morte desses pacientes, uma vez que de 137 cães com diagnóstico de CUB, 58% apresentaram metástases à distância no exame de necropsia. Metástases de CUB já foram encontradas nos linfonodos regionais, inguinais, ilíacos, pulmão, rins, e mais tardiamente em outros órgãos parenquimatosos (16).

O tratamento dos CUBs ainda é desafiador, tendo em vista fatores como localização anatômica, grau de evolução da doença, diagnóstico frequentemente tardio, além de diagnósticos e planos terapêuticos equivocados (8). Mesmo com o avanço das modalidades de

tratamentos, estratégias terapêuticas baseadas em compostos naturais, vêm ganhando destaque no combate ao câncer.

O uso de plantas medicinais é uma prática milenar empregada na profilaxia e tratamento de doenças, pela medicina tradicional desde a antiguidade. Os conhecimentos acerca dessas plantas têm sido disseminados de maneira crescente desde a década de 90, através de testes caseiros passados de geração a geração e, posteriormente, foram realizadas pesquisas farmacológicas (5).

A *Curcuma longa* L. (Figura 1) pertencente à família das *Zingiberaceae*, originária da Índia e de ocorrência em regiões tropicais e subtropicais (17). É conhecida popularmente por açafrão, açafroa, açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, falso-açafrão, gengibre-dourado, gengibre-amarelo, batatinha-amarela, cúrcuma, mangarataia, turmerico ou turmerique (18). A parte mais comumente utilizada da cúrcuma é o rizoma (raiz). Seus produtos são amplamente empregados como corante, tempero ou condimento alimentar, na forma de pó seco (19).

Os curcuminoides encontrados na cúrcuma são: a curcumina (77%), a desmetoxicurcumina (17%) e a bisdesmetoxicurcumina (3%). A curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$) é o pigmento mais abundante e ativo da composição, exibe coloração amarelo-alaranjado que caracteriza o popular açafrão (20).

A curcumina possui efeito terapêutico antioxidante, antifúngico, anti-inflamatório, antibacteriano, antitumoral, antiviral, cicatrizante, hipoglicemiante, neuroprotetor, antiparasitário e imunomodulador (18-20).

Estudos demonstraram, como fator limitante, a baixa biodisponibilidade da curcumina no organismo. Essa questão pode estar relacionada à característica lipofílica desse composto, gerando baixa absorção, rápido metabolismo e eliminação do organismo. Seu metabolismo ocorre por via hepática antes de alcançar a circulação sistêmica, além de metabolismo intestinal, o que reduz drasticamente sua fração utilizável nos órgãos-alvo (21-22).

Há várias formas de ingerir a curcuma, as principais são na forma de pó e em cápsulas, porém Baum L e colaboradores (22), constataram que há uma maior concentração de curcumina nos pacientes que utilizaram a cápsula, sugerindo uma maior absorção e menor metabolismo da curcumina nesta forma farmacêutica. Também é possível injetar diretamente na bexiga, de forma que as concentrações chegam elevadas no tumor, suficiente para afetá-lo (23)

Com a finalidade de aumentar a biodisponibilidade da curcumina, pesquisadores buscam algumas estratégias para aumentar a resistência deste composto. Dentre elas, associação à piperina, fracionamento a nanopartículas, lipossomas, micelas ou complexos fosfolipídicos e curcumina- β -D-glucuronida (curcumina monoglucuronida) (21).

Os efeitos anti-inflamatórios da curcumina em formulações lipídicas sólidas *in vitro* foram observados por Nahar e colaboradores (25), em macrófagos murinos cultivados com RAW 264.7 e estimulados por lipopolissacarídeo (LPS). Além da maior biodisponibilidade, este tratamento nas concentrações de 10 a 50 μ g reduziu significativamente os níveis de óxido nítrico e prostaglandinas-E2, enquanto que os níveis de interleucina-6 foram reduzidos à medida que a concentração aumentava.

O seu potencial antitumoral é frequentemente satisfatório e tem sido descrito em diferentes linhagens neoplásicas humanas, incluindo neoplasias pulmonares, mamárias e de bexiga. Nestas e outras, seus efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos foram relatados (Tabela 1). Bem como, estudos que apontam sua eficácia quando associados a diversos quimioterápicos e novas formulações da curcumina têm sido realizados com o intuito de aumentar sua biodisponibilidade e suas ações (6).

Tabela 1. Efeitos *in vitro* da Curcumina em cultura celular de linhagens tumorais humanas

LINHAGENS	ORIGEM	EFEITO	REFERÊNCIA
MCF-7 e MDA-MB-231	Carcinoma Mamário	Indução da apoptose por aumento da expressão de Ba/Bcl2	(26)
A549	Carcinoma Pulmonar	Inibição da proliferação e indução da apoptose	(27)
T24, UMUC2 e EJ	CUB	Indução da apoptose por interrupção do ciclo celular (G2 e M)	(28)
T24, UMUC2	CUB	Inibição da proliferação, migração e expressão de IGF2	(29)

Na medicina veterinária, estudos com curcuminoides em neoplasias da bexiga urinária de cães ainda não foram realizados. Bem como sua aplicação em demais linhagens tumorais caninas ainda são escassas na literatura e, conseqüentemente, pouco exploradas (Tabela 2).

Tabela 2. Efeitos *in vitro* da Curcumina em cultura celular de linhagens tumorais caninas

LINHAGENS	ORIGEM	FÁRMACO	EFEITO	REFERÊNCIA
CMT-U27 e CMT-U309	Carcinoma mamário	Curcumina com Ciclofosfamida	↓ da proliferação e indução da apoptose	(30)
CMT-12	Carcinoma mamário	Turmeric extract	Anti-proliferativo	(30)

Estudos recentes demonstraram que o CUB canino possui semelhança ao CUB humano, em muitos aspectos. Destas, podemos citar similitudes epidemiológicas, como a predileção por animais idosos, crescimento histopatológico papilar, bem como invasão muscular (33). O que o torna um modelo natural proveitoso no desenvolvimento de novos fármacos, bem como a análise comparativa de seus efeitos e na busca de estratégias diagnósticas para essa neoplasia (12,33,35).

Tendo em vista a escassez de tratamentos veterinários oncológicos disponíveis à base de curcuminoides e a sua eficácia comprovada em modelos *in vitro* e *in vivo*, revisões que tratem a seu respeito na medicina veterinária e pesquisas como esta, são necessárias para elucidar suas propriedades anti-tumorais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma urotelial é a neoplasia mais comum do trato urinário canino, ocorrendo com maior frequência no trígono vesical e com envolvimento da uretra prostática, o que dificulta o procedimento cirúrgico (35). O tratamento quimioterápico, associado ou não a anti-inflamatórios não esteroidais, apresenta respostas variadas de sucesso (36). Ainda, os protocolos quimioterápicos de uso rotineiro melhoram os sintomas clínicos, porém a taxa de

resposta e tempo de sobrevivência permanecem curtos, variando de 4 a 10 meses (37). Isto encoraja a pesquisa com novos fármacos, especialmente os compostos naturais, como a cúrcuma, que podem ser associados ao protocolo quimioterápico de eleição. Além disso, os extratos e compostos naturais são geralmente livres de efeitos adversos e mais acessíveis (38).

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. O que é câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [citado 25 Ago 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
2. Fulkerson CM, Knapp DW. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Vet J* [Internet]. 2015 [citado 25 Ago 2022];205(2):217-25. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.01.017>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
3. Knapp DW, Mcmillan SK. Tumors of the urinary system. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 6th ed. Missouri: Elsevier; 2020. Chap. 29, p. 572-82.
4. Sakai K, Maeda S, Saeki K, Nakagawa T, Murakami M, Endo Y, et al. Anti-tumour effect of lapatinib in canine transitional cell carcinoma cell lines. *Vet Comp Oncol*. 2018;16(4):642-9.
5. Antonio GD, Tesser CD, Moretti-Pires RO. Fitoterapia na atenção primária à saúde. *Rev Saude Publica*. 2014;48(3):541-53.
6. Costa PICC. O açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais [dissertação]. Coimbra (PT): Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra; 2014.
7. Ross MH. *Histologia. Texto y atlas: correlación con biología celular y molecular*. 8a ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2020.
8. Carvalho MB. Neoplasias do sistema urinário. In: Daleck CR, Nardi AB. *Oncologia em cães e gatos*. 2a ed. São Paulo: Grupo Gen; 2016.
9. Knapp DW, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol* [Internet]. 2000 [citado 25 Ago 2022];5(2):47-59. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1078-1439\(99\)00006-X](https://doi.org/10.1016/S1078-1439(99)00006-X). Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
10. Knapp DW, Ramos-Vara JA, Moore GE, Dhawan D, Bonney PL, Young KE. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR J*. 2014;55(1):100-18.
11. Henry CJ. Transitional cell carcinoma. In: *Proceedings of the 32º World Small Animal Veterinary Association; 2007; Sydney (AU)*. Sydney: Federation of European Companion Animal Veterinary Associations; 2007.
12. Sommer BC, Dhawan D, Ratliff TL, Knapp DW. Naturally-occurring canine invasive urothelial carcinoma: a model for emerging therapies. *Bladder Cancer*. 2018;4(2):149-59.

13. D'ávila GFL, Silveira E, Baier ME, Gouvêa AS, Fagundes N, Beck CAC. Anastomose ureterocolônica em um cão com carcinoma de células de transição no trígono vesical. *Acta Scientiae Veterinariae*. 2016;44 Supl 1:1-5.
14. Telles SA, Monteiro RCP, Corrêa FM, Calvo PZU, Oliveira APLM. Carcinoma de células de transição de bexiga em cão: relato de caso. *Pubvet*. 2017;11(1):82-6.
15. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafor S, et al. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2003;9(2):906-11.
16. Zachary JF. *Pathologic basis of veterinary disease*. 6th ed. Orlando: Elsevier; 2017.
17. Nair KPP. *The agronomy and economy of turmeric and ginger: the invaluable medicinal spice crops*. Orlando: Elsevier; 2013.
18. Marchi JP, Tedesco L, Melo AC, Frasson AC, França VF, Sato SW, et al. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. *Arq Cienc Saude UNIPAR* [Internet]. 2016 [citado 25 Ago 2022];20(3):189-94. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/5871/3383>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
19. Banik U, Parasuraman S, Adhikary AK, Othman NH. Curcumin: the spicy modulator of breast carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2017 [citado 25 Ago 2022];36:1-16. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-017-0566-5>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
20. Borges JCA, Saturnino KC, Cruz VS, Araújo EG. Ação antioxidante da curcumina (*Curcuma longa* L.) na injúria de isquemia e reperfusão tecidual. *EnciBio*. 2019;16(29):48-62.
21. Ozawa H, Imaizumi A, Sumi Y, Hashimoto T, Kanai M, Makino Y, et al. Curcumin β -D-Glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol Pharm Bull*. 2017;40(9):1515-24.
22. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat*. 2014;46(1):2-18. 15/01/2014. Disponível em: <https://www.e-crt.org/journal/view.php?doi=10.4143/crt.2014.46.1.2>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
23. Leite KRM, Chade DC, Sanudo A, Sakiyama BYP, Batocchio G, Srougi M. Effects of curcumin in an orthotopic murine bladder tumor model. *Int Braz J Urol*. 2009;35(5):599-607.
24. Baum L, Lam CWK, Cheung SKK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):110-3.
25. Nahar PP, Slitt AL, Seeram NP. Anti-inflammatory effects of novel standardized solid lipid curcumin formulations. *J Med Food*. 2015;18(7):786-92.

26. Lv ZD, Liu XP, Zhao WJ, Dong Q, Li FN, Wang HB, et al. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):2818-24.
27. Jin H, Qiao F, Wang Y, Xu Y, Shang Y. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway. *Oncol Rep*. 2015;34(5):2782-9.
28. Tian B, Wang Z, Zhao Y, Wang D, Li Y, Ma L, et al. Effects of curcumin on bladder cancer cells and development of urothelial tumors in a rat bladder carcinogenesis model. *Cancer Lett*. 2008;264(2):299-308.
29. Tian B, Zhao Y, Liang T, Ye X, Li Z, Yan D, et al. Curcumin inhibits urothelial tumor development by suppressing IGF2 and IGF2-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J Drug Target*. 2017;25(7):626-36.
30. Alkan FU, Anlas C, Cinar S, Yildirim F, Ustuner O, Bakirel T, et al. Effects of curcumin in combination with cyclophosphamide on canine mammary tumour cell lines. *Vet Med*. 2014;59(11):553-72.
31. Levine CB, Bayle J, Biourge V, Wakshlag JJ. Cellular effects of a turmeric root and rosemary leaf extract on canine neoplastic cell lines. *BMC Vet Res* [Internet]. 2017 [citado 25 Ago 2022];13(1):388. Disponível em: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-017-1302-2>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
32. Brot S, Robinson BD, Scase T, Grau-Roma L, Wilkinson E, Boorjian SA, et al. The dog as an animal model for bladder and urethral urothelial carcinoma: comparative epidemiology and histology. *Oncol Lett* [Internet]. 2018 [citado 25 Ago 2022];16(2):1641-9. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8837>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
33. Schaefer K, Rensing S, Hillen H, Burkhardt JE, Germann PG. Is science the only driver in species selection? an internal study to evaluate compound requirements in the minipig compared to the dog in preclinical studies. *Toxicol Pathol*. 2016;44(3):474-9.
34. Lin T, Zhang H, Wang S, Xie L, Li B, Rodriguez CO, et al. Targeting canine bladder transitional cell carcinoma with a human bladder cancer-specific ligand. *Mol Cancer*. 2011;10(1):9.
35. Allstadt SD, Rodriguez CO, Boostrom B, Rebhun RB, Skorupski KA. Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first-line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2015 [citado 25 Ago 2022];29(1):261-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jvim.12533>. Acesso em: 25 de Agosto de 2022.
36. Inkol JM, Hocker SE, Mutsaers AJ. Combination therapy with cannabidiol and chemotherapeutics in canine urothelial carcinoma cells. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255591.
37. Korec DI, Louke DS, Breitbach JT, Geisler JA, Husbands BD, Fenger JM. Characterization of receptor tyrosine kinase activation and biological activity of toceranib phosphate in canine urothelial carcinoma cell lines. *BMC Vet Res*. 2021;17(1):1-13.

38. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? AAPS J. 2009;11(3):495-510.

Recebido em: 13/09/2022

Aceito em: 27/04/2023