

A CONTRIBUIÇÃO DA TERAPIA COM COXIBES NA ONCOLOGIA DE PEQUENOS ANIMAIS

Renata dos Santos Ramos^{1*}
Rodrigo Volpato¹
Maria Denise Lopes²

RESUMO

Os inibidores de Cox-2 são uma nova geração de drogas utilizada em conjunto com a radio e a quimioterapia para o tratamento de câncer. Os mecanismos de ação dessas drogas antitumorais não são totalmente conhecidos, razão pela qual são necessários estudos mais aprofundados para determinar se a inibição de Cox-2 auxilia na prevenção e no tratamento de neoplasias. A super expressão da enzima Cox-2 tem sido demonstrada em muitas neoplasias em Medicina Veterinária, como nos carcinomas de células transicionais do sistema urinário e no carcinoma de células escamosas cutâneo. O objetivo desta revisão é apontar o papel da ciclooxigenase nas diversas neoplasias de cães e gatos, mostrar os benefícios do uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais, principalmente os coxibes, na oncologia de pequenos animais, além da necessidade de estudos mais avançados na área.

Palavras-chave: coxibes, oncologia, cães, gatos.

THE CONTRIBUTION OF COXIBS THERAPY IN SMALL ANIMALS ONCOLOGY

ABSTRACT

The Cox-2 inhibitors are a new generation of drugs and it has been used in association with radio and chemotherapy for cancer treatment. The anticancer mechanisms of these drugs are not totally known; therefore specific studies are necessary to determine if the inhibition helps in prevention and treatment of neoplasias. The Cox-2 overexpression has been demonstrated in many neoplasias in Veterinary Medicine like in transitional cell carcinoma of the lower urinary tract and squamous carcinoma of the skin. The aim of this review is to discuss the cyclooxygenase function in some neoplasias in dogs and cats, to demonstrate the benefit of non-steroidal anti-inflammatory drugs, mainly coxibs, in the small animal oncology, besides the necessity of more advanced studies in this area.

Key words: coxibs, oncology, dogs, cats.

LA CONTRIBUCIÓN DEL TERAPIA CON COXIB EN ONCOLOGÍA DE LOS PEQUEÑOS ANIMALES

RESUMEN

Los inhibidores del Cox-2 son una nueva concepción de fármacos y han sido utilizados en combinación con la radio y la quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Los mecanismos

¹ Mestrandos do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ/UNESP-Botucatu.
*Renata dos Santos Ramos, End.: Distrito de Rubião Jr. s/n, Cep: 18618-000, Botucatu, SP, renataramos_vet@yahoo.com.br, Fone: (14) 9684-7226

² Professora Adjunta do Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária da FMVZ/UNESP-Botucatu

antitumorales de esos fármacos no se han totalmente conocidos, por lo tanto se han necesarios estudios más específicos para determinar si la inhibición del Cox-2 ayuda en la prevención y en el tratamiento de las neoplasias. La sobreexpresión de la enzima Cox-2 ha sido demostrado en las muchas neoplasias en Medicina Veterinaria, como los carcinomas de células de transición de vejiga y en el carcinoma cutáneo de células escamosas. El objetivo de esta revisión es apuntar la función de la ciclooxigenasa en las varias neoplasias en los perros y gatos, mostrar los beneficios en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos, principalmente los coxib, en oncología de pequeños animales, además la necesidad de estudios más avanzados en el área.

Palabras-clave: coxib, oncología, perros, gatos.

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos em seres humanos têm demonstrado um efeito protetor da ingestão prolongada de aspirina na incidência do câncer coloretal (1). Além disso, o uso de fármacos antiinflamatórios para inibir o crescimento tumoral têm sido promissor em alguns sistemas-modelo de animais e casos clínicos de câncer (2).

A maioria dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) atua inibindo as isoformas de Cox-1 e Cox-2, em grau ou seletividade variados de cada isoforma. A inibição de Cox, os efeitos antiinflamatórios e antitumorais *in vivo* são exercidos segundo o manejo da dose. Entretanto, devido à evidência clara dos seus efeitos pró-apoptóticos e antiproliferativos nos tumores (3), os mecanismos pelos quais os AINEs causam efeitos protetores e antitumorais diretos ainda precisam ser determinados (4).

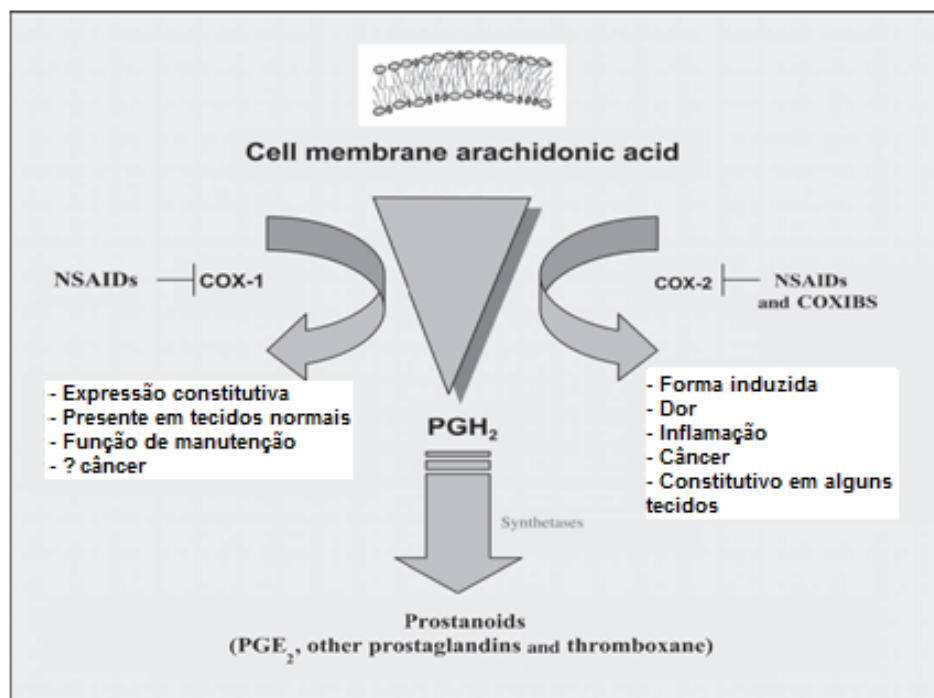
O objetivo desta revisão é mostrar o papel da ciclooxigenase nas diversas neoplasias de cães e gatos, além de apresentar os benefícios do uso dos antiinflamatórios não esteroidais, particularmente os coxibes, na oncologia de pequenos animais.

REVISÃO DE LITERATURA

A ciclooxigenase (Cox), sinônimo de prostaglandina H sintetase, é uma enzima bifuncional, catalizadora da ciclooxigenação e peroxidação do ácido aracdônico derivado das membranas celulares (Figura 1) (5). Estas duas isoenzimas (isoformas) de ciclooxigenase são responsáveis pela síntese de prostaglandinas. A prostaglandina sintetase - 1 (Cox-1) é uma enzima constitutiva, geralmente expressa nos tecidos (6). As prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano sintetizados por esta enzima são responsáveis pelas funções fisiológicas normais, como dor, vasodilatação, febre e agregação plaquetária (7).

A Cox-1 é uma enzima que precisa estar disponível e funcional no organismo, pois dá origem às prostaglandinas responsáveis pela função fisiológica de citoproteção gástrica, manutenção da homeostase renal e da função plaquetária (8, 9). A inibição de Cox-1 conduz a efeitos colaterais bem conhecidos, como as úlceras gástricas e toxicidade renal (10).

A prostaglandina sintetase - 2 (Cox-2), por outro lado, é induzida e sintetizada por macrófagos e células que participam da resposta inflamatória após serem estimuladas por citocinas e outros mediadores inflamatórios, como a interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF); fatores de crescimento principalmente o fator de crescimento epidermal (EGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (FGF); endotoxinas bacterianas, ou ainda, por estímulos hormonais ou neoplásicos (7, 11, 12).



Ações da COX-1 e COX-2. COX-1 e COX-2 catalizam a conversão do ácido aracídico derivado da membrana celular da PGH₂, a qual é consequentemente convertida em prostanoídeos pela ação das sintetases separadamente. Em geral, COX-1 tem a função constitutiva, enquanto que a COX-2 é considerada induzida. Ambas são inibidas em maior ou menor grau por vários AINEs, mas os coxibes são específicos para COX-2 (HAYES, 2007).

Figura 1. Ciclooxygenação, peroxidação do ácido aracídico e função das ciclooxigenases.

Apesar da Cox-2 ser indetectável em muitos tecidos de mamíferos, ela possui papel constitutivo em determinados tecidos especializados como o sistema nervoso central (SNC), rins, epitélio da traquéia (5), mucosa pilórica e duodenal de cães, muito embora anteriormente acreditava-se que sua indução ocorreria apenas na presença de injúria ou inflamação (7).

Há ainda muita especulação por parte dos cientistas, no entanto, pesquisas recentes sugerem a possibilidade de uma terceira isoforma de Cox com o cognome “Cox-3” (13).

O envolvimento da Cox-2 foi revelado recentemente por apresentar um importante papel na oncogênese (14), tendo em vista que estudos anteriores já apontavam sua atuação no crescimento tumoral e na angiogênese (15, 16). Apesar disso, o mecanismo de ação da Cox-2 na carcinogênese ainda não está completamente elucidado (17). Sabe-se que durante a progressão do câncer, as prostaglandinas podem mediar vários mecanismos, como a proliferação celular, apoptose, modulação do sistema imune e angiogênese e que carcinomas com maior expressão de Cox-2 têm sido relacionados a um prognóstico pior (15, 16).

Outros mecanismos pelos quais a Cox-2 contribui no desenvolvimento tumoral incluem o aumento da adesão e invasão das células cancerígenas, permitindo um crescimento mais rápido e disseminação do câncer. Além disso, a regulação da Cox-2 pode promover a produção de moléculas pró-angiogênicas (18).

A Cox-2 possui papel vital na regulação da angiogênese o que está diretamente associado com a proliferação das células neoplásicas (19). A maior expressão de Cox-2 pelas células tumorais estimula a angiogênese, pois a produção dessa enzima que é derivada de eicosanóides (tromboxano, prostaglandina E), estimula as células endoteliais a proliferar (17). A maioria dos tumores sólidos necessita de novos vasos sanguíneos para obter os nutrientes

necessários a fim de garantir seu crescimento e sobrevivência, fato crucial para determinar a ocorrência de metástases (4).

O envolvimento da Cox-2 no mecanismo de inibição da apoptose, decorre da inibição da proteína pró-apoptótica bax e da super expressão da proteína anti-apoptótica bcl-2 (20).

A super expressão da enzima Cox-2 tem sido demonstrada em algumas neoplasias na Medicina Veterinária pelo uso de técnicas de imunistoquímica. Carcinomas de células transicionais do sistema urinário e carcinoma de células escamosas cutâneo são neoplasias que consistentemente expressam Cox-2. Outras neoplasias (Tabela 1) que frequentemente demonstram expressão dessa isoenzima incluem carcinoma oral de células escamosas, carcinoma prostático, carcinoma nasal, carcinoma de células renais, carcinoma coloretal, melanoma oral (21).

Tabela 1. Porcentagem de tumores caninos que expressam COX-2.

Tipo de tumor	Expressão de COX- 2
CCE orais	65-100%
CCE cutâneos	100%
Melanomas orais	60%
Carcinomas prostáticos	56-75%
CCT urinários	58-100%
Tumores mamários	depende do tipo histológico
Carcinomas coloretais	65%
Carcinomas nasais	73-87%
Carcinomas de cel. renais	67%
Osteossarcomas	23-79%
Linfomas	0%
Sarcomas histiocíticos	0%
Hemangiossarcomas	0%
Mastocitomas	0%

CCE: carcinoma de células escamosas, CCT: carcinoma de células de transição (Fonte: ARTOZQUI, 2008).

Há vários trabalhos publicados sobre a expressão da enzima Cox-2 nas neoplasias mamárias devido a sua prevalência e importância nos pacientes caninos e felinos. Os resultados apresentam disparidades porque nem todos os tumores expressam Cox-2 e as porcentagens diferem entre os estudos realizados. Em geral, neoplasias mamárias malignas mostram uma expressão maior desta enzima comparada com neoplasias mamárias benignas (21).

Em estudo realizado por Pereira et al. (14), concluiu-se que a expressão de Cox-2 na membrana do epitélio da glândula mamária das cadelas sugere que essa molécula pode ter um papel fisiológico nesse tecido. A internalização citoplasmática de Cox-2 pode representar um evento prévio na oncogênese mamária canina. Além disso, a expressão de Cox-2 nas metástases tumorais sugere que os metabólitos desta enzima podem promover angiogênese e maior invasão do processo metastático.

Heller et al. (22) evidenciaram que a expressão da Cox-2 está relacionada com o subtipo histológico do carcinoma mamário canino. Os achados indicaram que quanto menos diferenciado o tumor, maior é a intensidade da expressão de Cox-2 comparados com aqueles tumores mais diferenciados, como os adenocarcinomas.

A expressão de Cox-2 tem sido estudada em algumas outras neoplasias como sarcomas, linfoma canino e felino nos quais não foi demonstrada a expressão deste marcador (21).

Ramos, RS., Volpato R., Lopes, MD. A contribuição da terapia com coxibes na oncologia de pequenos animais. Vet. e Zootec. 2010 dez.; 17(4): 461-468.

Os estudos, embora escassos, realizados na espécie felina indicam que a Cox-2 é expressa em 37% dos carcinomas de células de transição da bexiga e em 9% dos carcinomas de células escamosas orais (23).

Os AINEs impedem a produção de prostaglandinas por inibição das ciclooxigenases, que ocorre por alteração enzimática ou por competição pelo sítio Cox do ácido aracônico. Existem três classes de inibidores de Cox: 1) os não seletivos, que inibem mais Cox-1 do que Cox-2, causando vários efeitos colaterais, particularmente nos trato gastrointestinal e renal (Piroxicam[®], Cetoprofeno[®]); 2) os que inibem preferencialmente Cox-2, e assim apresentam efeitos colaterais menos graves (Carprofeno[®], Meloxicam[®]); 3) os inibidores seletivos de Cox-2 constituem uma nova categoria, que não promovem os mesmos efeitos colaterais provocados pelos inibidores de Cox-1 no trato gastrointestinal e função renal (Celecoxibe[®], Firocoxibe[®]) (24).

A relação entre a prevenção do câncer e os AINEs está baseada em estudos epidemiológicos dos tumores gastrointestinais humanos. Em 1983, um relato de caso documentou o desaparecimento de pólipos coloretais em um paciente que recebia uma combinação comum de AINEs para alívio da dor (25).

Evidências adicionais foram baseadas numa população humana na qual foi estabelecida que a ingestão de AINE por um longo período (10-15 anos) reduziu o risco de desenvolvimento de câncer de cólon em 40-50% (26).

Uma alternativa para o uso de inibidores de Cox-2 é o alívio da dor. Nos pacientes oncológicos, especialmente aqueles com envolvimento ósseo, que podem apresentar dor crônica, são parcialmente responsivos a terapia com AINEs. A terapia com AINEs isoladamente é pouco provável que promova completa analgesia. No entanto, eles são sinérgicos com analgésicos opióides e permitem adequado alívio da dor com doses baixas de opiáceos, o que minimiza o efeito sedativo associado com o uso destes analgésicos em cães e gatos (27).

A expressão de Cox-2 no carcinoma de células transicionais da bexiga analisada por Knottenbelt et al. (4) correspondeu a menos de 30%, após o uso de terapia com AINEs.

Estudos epidemiológicos ainda são necessários para determinar se o uso de inibidores de Cox-2 na Medicina Veterinária tem qualquer efeito protetor contra o desenvolvimento do câncer como demonstrado nos humanos com protocolo de doses baixas de aspirina (27).

Os inibidores de Cox-2 são uma nova geração de drogas e têm sido utilizados em conjunto com a radio e a quimioterapia no tratamento de câncer. Os mecanismos antitumorais dessas drogas não são totalmente conhecidos, razão pela qual são necessários estudos mais aprofundados para determinar se a inibição de Cox-2 auxilia na prevenção e no tratamento do câncer de mama (20).

Em trabalhos ainda não publicados em respeito ao uso de firocoxibe no tratamento de neoplasias em cães foram verificados resultados preliminares similares àqueles obtidos com piroxicam, incluindo uma boa tolerância em longo prazo (21).

Artozqui (23) deduziu que o firocoxibe melhora a qualidade de vida de pacientes com carcinoma de células de transição na bexiga administrado isoladamente ou em combinação com um quimioterápico. Além disso, a combinação firocoxibe-cisplatina melhora significativamente a resposta ao tratamento e a sobrevivência de cães tratados.

Um segundo estudo realizado por Lioret et al. (28) cujo objetivo era avaliar a tolerância do firocoxibe em um grupo de 60 cães com neoplasias que frequentemente expressam Cox-2, demonstrou que todos os cães tratados toleraram bem a administração de firocoxibe por período prolongado.

CONCLUSÃO

Sabe-se que as prostaglandinas podem mediar vários mecanismos que contribuem para o desenvolvimento tumoral como a proliferação celular, apoptose, modulação do sistema imune, angiogênese, aumento da adesão e invasão das células cancerígenas. Dessa forma, a expressão de Cox-2 nas células tumorais está associada a um prognóstico pior das neoplasias.

Os pequenos avanços que atualmente estão sendo alcançados no campo da oncologia com o uso dos coxibes abrem portas para novas investigações no tratamento do câncer na Medicina Veterinária.

Estudos *in vitro* e *in vivo* ainda são necessários para determinar o quanto a inibição de Cox-2 pode auxiliar no tratamento de neoplasias em cães e gatos, como também sobre a possibilidade destes medicamentos poderem prevenir o aparecimento ou inibir o desenvolvimento do câncer nos animais domésticos.

REFERÊNCIAS

1. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer*. 1998; 82: 2326-33.
2. Knottenbelt CM, Simpson JW, Tasker S, Ridyard AE, Chandler ML, Jamieson PM, et al. Preliminary clinical observations on the use of piroxicam in the management of rectal tubulopapillary polyps. *J Small Anim Pract*. 2000; 41: 393-7.
3. Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on tumour growth and cachexia in a murine model. *Int J Cancer*. 2000; 87: 95-100.
4. Knottenbelt C, Mellor D, Nixon C, Thompson H, Argyle DJ. Cohort study of COX-1 and COX-2 expression in canine rectal and bladder tumors. *J Small Anim Pract*. 2004; 47: 196-200.
5. Hayes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs – can we combine all three? *Vet Comp Oncol*. 2007; 5: 1-13.
6. Meade EA, Smith WL, Dewitt DL. Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes -1 e -2. *Ann NY Acad Sci*. 1994; 714: 136-42.
7. Jena G, Wooten BS, Anthony T, Blikslager DVM, Kathleen A, Ryan BS, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res*. 2008; 69: 457-64.
8. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonetti JT, Araki R, DeVito B, Weksler BB, et al. (completar com até 6 autores). Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res*. 1996; 54: 4424-9.
9. Breyer MD, Harys CH. Cyclooxygenase-2 and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001; 28: 89-98.

10. Davies NM. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38: 1311-21.
11. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci*. 2000; 30: 3-21.
12. Kraus VB. Cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of arthritis. *Foot Ankle Clin*. 2003; 8: 187-200.
13. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? - not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharmacol Sci*. 2004; 7: 217-26.
14. Pereira PD, Lopes CC, Matos AJ, Santos M, Gärther F, Medeiros R, et al. (completar com até 6 autores). COX-2 Expression in Canine Normal and Neoplastic Mammary Gland. *J Comp Pathol*. 2009; 140: 247-53.
15. Costa C, Soares R, Reis Filho JS, Leitão D, Almendoeira I, Schmitt FC. Cyclooxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 429-34.
16. Doré M, Lanthier I, Sirois J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Vet Pathol*. 2003; 40: 207-12.
17. Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (Cox-2) independent anti-carcinogenic effects of selective Cox-2 inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 736-47.
18. Clifford CA. Cancer and non-steroidal drugs. In: *Proceeding of the North American Veterinary Conference: Veterinary Technicians and Practice Managers*; 2005, Orlando. Orlando: NAVC; 2005.
19. Queiroga FL, Perez-Alenza MD, Silvan AG, Pena L, Lopes C, Illera JC. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer Res*. 2005; 25: 4269-75.
20. Chow LWC, Loo WTY, Toi M. Current directions for Cox-2 inhibition in breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2005; 59 suppl 2: 281-4.
21. Lloret A. The use of COX-2 drugs in Oncology: clinical cases. In: *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA*; 2008, Barcelona, Spain. Barcelona; 2008. p.17-9.
22. Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH. Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. *Vet Pathol*. 2005; 42: 776-80.
23. Artozqui LM. Firocoxib, últimos avances en oncología [Internet]. Barcelona; 2008 [acceso 2008 dez]. Disponível em:

- <http://www.clinicaveterinariasagradafamilia.com/articulos/Merial/Separata_Firocoxib_y_oncologia.pdf>.
24. Lavallo GE, Bertagnolli AC, Cassali GD. Uso da carboplatina associada a inibidor de Cox-2 no tratamento de carcinoma da glândula mamária de cadela com metástase em linfonodo - relato de caso. *Clin Vet.* 2008; 77: 80-4.
 25. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol.* 1983; 24: 83-7.
 26. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CWJR. Aspirine use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1593-6.
 27. Lucroy MD. The role of COX-2 inhibitors in cancer treatment. In: *Proceedings of the North American Veterinary Conference; 2005, Flórida, EUA.* Florida: NAVC; 2005. p.8-12.
 28. Lioret A, Aceña MC, Planellas M, Pastor J, Del Castillo N, Cartagena JC, et al. Resultados preliminares con el uso de firocoxib en 60 neoplasias caninas. In: *Southern European Veterinary Conference (SEVC), 42º Congreso Nacional AVEPA; 2007, Barcelona, Espanha.*

Recebido em: 14/01/2010

Aceito em: 07/10/2010