

Meloxicam x câncer: uma estratégia interessante para um problema frequente.



Andriago Barboza de Nardi

M.V. formado pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), Campus de Curitiba. Professor do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária e Responsável pelo Serviço de Cirurgia Reconstructiva do Hospital Veterinário da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Jaboticabal. Livre Docência na área de Oncologia Veterinária e Supervisor do Hospital Veterinário da UNESP, Campus de Jaboticabal.

A via ciclooxigenase no metabolismo do ácido araquidônico

Os produtos do metabolismo do ácido araquidônico compõem um conjunto de mediadores que modulam a resposta inflamatória e imunológica, tais mediadores que são decorrentes da oxidação do ácido araquidônico e gerados pela ação da enzima fosfolipase A_2 sobre fosfolípidios da membrana celular.

Sabe-se que a oxidação do ácido araquidônico pode ser realizada por duas vias en-

zimáticas: ciclooxigenase (também conhecida como PGH sintetase) e a lipooxigenase. A ação do sistema enzimático da ciclooxigenase sobre os fosfolípidios de membrana converte o ácido araquidônico em uma prostaglandina endoperóxida estável (PGG_2) que é subsequentemente reduzida para PGH_2 . Esta então pode ser usada como um substrato para sintetizar várias prostaglandinas, como a PGE_2 , PGD_2 e $PGF_{2\alpha}$, podendo também ser convertida em prostaciclina (PGI_2) ou tromboxano (TXA_2) (Calderón, 2005; Wang et al., 2006; Szweda et al., 2020) (Figura 1).

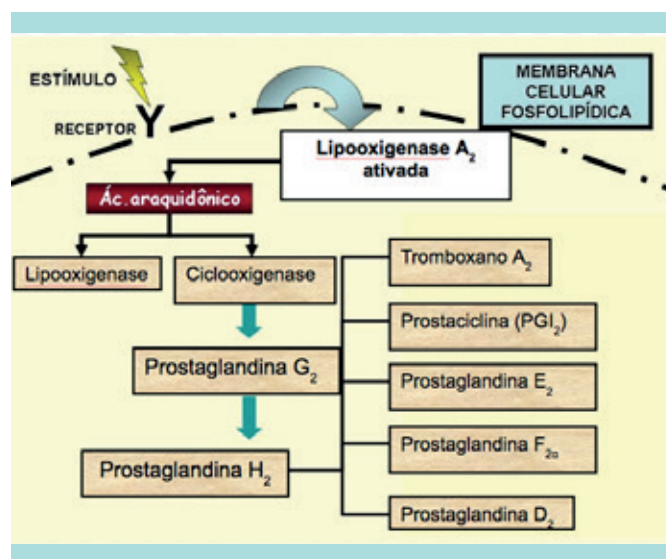


Figura 1 - Esquema do metabolismo do ácido araquidônico pela via da ciclooxigenase. Fonte: Adaptado de Calderón (2005).

Sabe-se que há pelo menos dois tipos de ci-

ciclooxygenases que exercem no organismo diferentes funções fisiológicas: ciclooxygenase-1 (COX-1) e ciclooxygenase-2 (COX-2) (Wang *et al.*, 2006; Szweda *et al.*, 2020) tais enzimas que são constituídas por aproximadamente 600 aminoácidos e suas estruturas se assemelham em cerca de 60% (Jones & Budsberg, 2000).

A COX-1 (constituente) é uma enzima que precisa estar disponível e funcional no organismo, sendo expressa em vários tecidos, além de estar envolvida na produção de prostaglandinas que modulam as funções fisiológicas em diversos órgãos, incluindo os rins (atuando na manutenção do aporte sanguíneo no tecido renal, evitando quadros de isquemia), trato gastrointestinal (preservando a integridade do estômago pela produção de PGs gastroprotetoras que impedem a isquemia dos vasos gástricos) e células como as plaquetas (estimulando a geração de TxA₂ pró agregatórios) (WANG *et al.*, 2006).

Em contraste, a COX-2 é indetectável na maioria dos tecidos, mas pode ser expressa em resposta a certos estímulos tais como presença de citocinas (interleucina-1 e fator de necrose tumoral), fatores de crescimento (fator de crescimento epidermal – EGF e fator de crescimento de fibroblastos – FGF), lipopolissacarídeo bacteriano e oncogenes (Brunelle *et al.*, 2006; Szweda *et al.*, 2020).

No presente contexto, é importante citar que a COX-2 foi primeiramente descrita como sendo induzida por um oncogene viral (Xie *et al.*, 1992). Smith *et al.* (1998) demonstraram que a formação da COX-2 pode ser induzida por uma variedade de fatores de crescimento, relevando a ação desta enzima no processo de crescimento celular e carcinogênese. Desde

então, progressos foram feitos na tentativa de compreender a biologia das ciclooxygenases, seu papel nas doenças inflamatórias e no crescimento celular (Millanta *et al.*, 2006).

Ciclooxygenase-2 (COX-2) no desenvolvimento do câncer

Nas últimas duas décadas, numerosos estudos clínicos, experimentais e epidemiológicos têm ligado o desenvolvimento e progressão das neoplasias com a presença da COX-2 nas células tumorais (Beam *et al.*, 2003), sendo que a correlação entre COX-2 e o câncer emergiu em meados dos anos 90, a partir de diversos estudos que estabeleceram o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e a diminuição da incidência do carcinoma de cólon (Bakhle, 2001).

A proposta que a COX-2 está correlacionada ao desenvolvimento do câncer oferece uma nova abordagem para aumentar os conhecimentos sobre as neoplasias, cujos mecanismos associados à promoção tumoral, como aumento da angiogênese, inibição da apoptose, modulação da resposta imune, maior capacidade de invasão e metástase, têm sido propostos baseados em estudos experimentais, visando explicar as consequências da super expressão de COX-2 (**Figura 2**) (Millanta *et al.*, 2006).

Sabe-se que a COX-2 está envolvida com a transformação celular (Davies, 1995), sendo que sua expressão se encontra aumentada em vários tipos de câncer (Brunelle *et al.*, 2006).

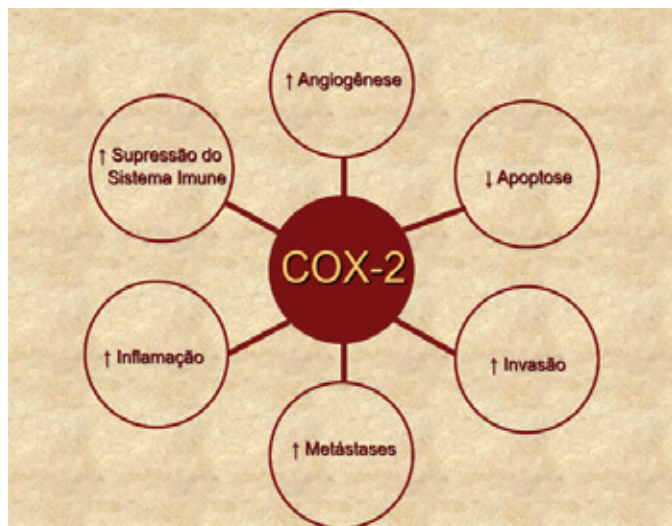


Figura 2 – Mecanismos associados a progressão tumoral em virtude da expressão da ciclooxigenase-2.

Em uma grande variedade de modelos animais com câncer de cólon observou-se significativa redução tumoral após o emprego de anti-inflamatórios (Knottenbelt *et al.*, 2006), sendo que para determinar o mecanismo envolvido a partir destas observações, os experimentos de Dubois *et al.* (1996) encontraram em pessoas e animais elevada expressão para a COX-2 nos tumores de cólon e reto, enquanto que áreas normais de mucosa intestinal possuíam baixas ou nenhuma expressão para a COX-2. Estas descobertas lideram a hipótese que a COX-2 pode estar envolvida na determinação do crescimento e progressão do câncer de cólon.

O papel da COX-2 no desenvolvimento das neoplasias intestinais também foi comprovado por meio de evidências genéticas, onde Oshima *et al.* (1996) avaliaram em ratos a ausência da expressão para a COX-2, determinando o quanto esta enzima contribui para a formação dos adenomas intestinais. A partir dos resultados, foi observado que quando o gene da COX-2 é deletado do cromossomo, estes animais não apresentavam predisposição gené-

tica para a formação de pólipos, bem como o desenvolvimento tumoral foi significativamente reduzido quando comparado com ratos do grupo controle; comprovando desta forma o papel da COX-2 na iniciação da neoplasia.

Em humanos, a alta expressão de COX-2 foi observada em 40% dos casos de carcinoma de cólon (Jänne e Mayer, 2000), bem como outros carcinomas também apresentaram expressão de COX-2, dentre eles o carcinoma pancreático (Tucker *et al.*, 1999), carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (Chan *et al.*, 1999) e adenocarcinoma de pulmão (Hida *et al.*, 1998). No caso de carcinomas de mama, observou-se que ambos os tipos de COX são expressos (Hwang *et al.*, 1998) e estão associados ao desenvolvimento de metástase pulmonar e a possibilidade de aquisição de um fenótipo invasivo (Hida *et al.*, 1998).

Nos animais, a expressão de COX-2 foi demonstrada em casos de tumores melanocíticos (Pires *et al.*, 2010), tumores mamários caninos (de MSCH *et al.*, 2009; Dias Pereira *et al.*, 2009), carcinoma de células escamosas orais em felinos (Hayes *et al.*, 2006; Bardagi *et al.*, 2012), carcinoma ovárico canino e humano (Borzacchiello *et al.*, 2007), carcinoma prostático canino (Sorenmo *et al.*, 2004) e carcinoma de células de transição, atualmente denominado carcinoma urotelial invasivo (Bommer *et al.*, 2012; Fullkerson e Knapp, 2015; Szweda *et al.*, 2020).

Nas neoplasias mamárias em cadelas o número de células marcadas pela COX-2 variou de acordo com a classificação histopatológica ($P < 0,001$). Observou-se baixa expressão para a COX-2 nas células dos adenomas. No entanto, verificou-se elevada imunorreativi-

dade nos casos de carcinomas e nas metástases pulmonares (de Nardi, 2004).

A expressão desta enzima em casos de carcinoma com prognóstico bom foi de 41,6%, no entanto, elevada imunomarcação para a ciclooxigenase-2 foi observada nos carcinomas com prognóstico ruim (60,8%), carcinomas primários metastáticos (70%) e nas metástases pulmonares (68%).

Bakhle (2001) sugeriu a ação da ciclooxigenase-2 em lesões de pele pré-cancerosas como na ceratose actínica. Sabe-se também que a irradiação de raios ultravioleta – tipo B (UVB) em ceratinócitos humanos induz a super expressão de COX-2, sugerindo o envolvimento desta enzima no desenvolvimento do tumor de pele depois de prolongada exposição solar. Experimentalmente o uso de inibidores específicos para COX-2 tem se mostrado quimiopreventivo no desenvolvimento de tumores de pele (carcinoma de células escamosas) em camundongos irradiados com raios ultravioletas.

Brunelle *et al.* (2006) demonstraram, em trabalhos com culturas celulares, que a expressão para a COX-2 contribui significativamente no potencial carcinogênico das células epiteliais pela elevação da resistência aos sinais de apoptose. Estudos sugerem que a ciclooxigenase-2 inibe a apoptose por indução da expressão do Bcl proto-oncogene (Bcl-2) e esta ação anti-apoptótica pode prolongar a sobrevivência de células anormais, permitindo assim maior tempo para o acúmulo de mutações genéticas, resultando em transformações neoplásicas, de modo que resultados apresentados em estudos mostram que inibidores de COX-2 levam a redução da expressão de Bcl-2 e da indução a apoptose (Wang

& Dubois, 2004).

Muitas neoplasias são associadas com a supressão da resposta do sistema imune por elevados níveis de PGE₂, estas, que são formadas pela atividade da COX-2, tal enzima que quando expressada, também resultará na supressão da proliferação de linfócitos B e T, na redução da produção de linfocinas e da formação de células Natural Killer (NK). Além disto, a inibição na liberação de interleucina-1 pode resultar na produção de células T não responsivas, contribuindo para promoção do tumor (Wang *et al.*, 2006).

Outro papel vital da ciclooxigenase-2 é na regulação da angiogênese associada com a proliferação das células neoplásicas, cujo aumento na expressão de COX-2 está relacionado à produção do fator de crescimento endotelial (VEGF), determinando a habilidade para estimular o desenvolvimento de células endoteliais e promover a angiogênese. A maioria dos tumores sólidos necessita de novos vasos sanguíneos para prover os nutrientes necessários para garantir seu crescimento e sobrevivência (**Figura 3**). A provisão deste novo aporte sanguíneo – a angiogênese – é também crucial para determinar a ocorrência de metástases (**Figura 4**) (Knottenbelt *et al.*, 2006). A partir disto, os inibidores para a COX-2 podem bloquear o crescimento dos vasos sanguíneos relacionados com o desenvolvimento tumoral (Wolfesberger *et al.*, 2006).

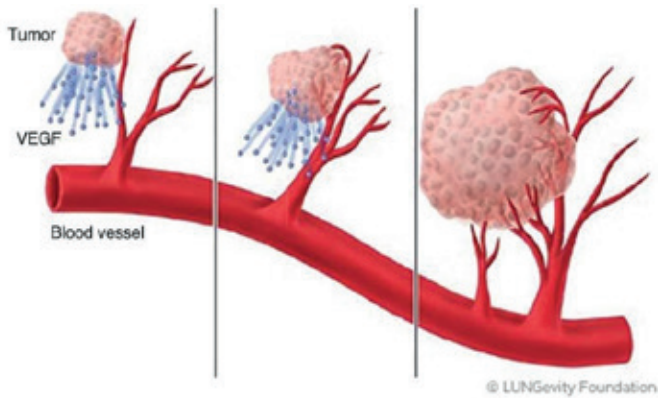


Figura 3 - Papel da COX-2 na estimulação do VEGF e na proliferação vascular (angiogênese).
 Fonte: <https://images.app.goo.gl/KsQCMmwsP-n4EkXks9>

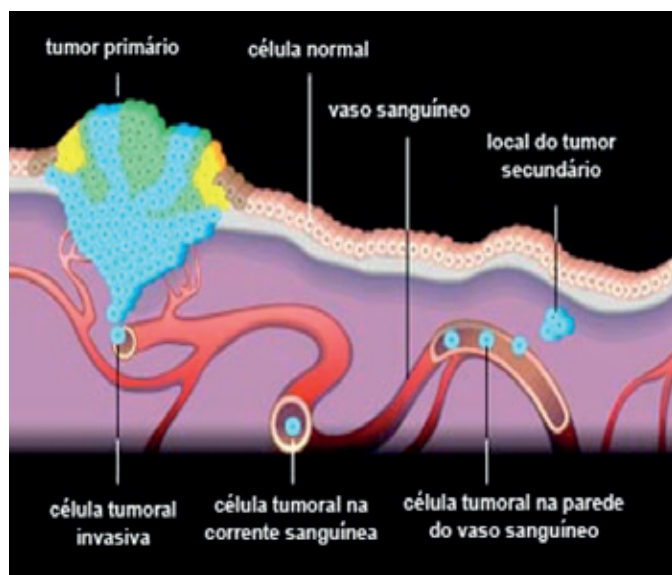


Figura 4 - Neoangiogênese facilitando a progressão tumoral, processo esse que é estimulado pela atuação da COX-2. Fonte: <https://cursosexten-sao.usp.br/course/view.php?id=378>

Sabe-se que existe uma correlação positiva entre a expressão da COX-2 e a capacidade de invasão tecidual pelas células tumorais, de forma que a super expressão de COX-2 nas células de alguns tipos de câncer está associada com o aumento da expressão de metaloproteinases que possibilita o rompimento das barreiras teciduais por sua capacidade de lisar colágeno tipo IV (presente na membrana basal) e colágenos tipos I, II e III, além de gelatinases, resultando em células com maior potencial metastático e capacidade de inva-

são (Knottenbelt *et al.*, 2006). Tal afirmação foi comprovada no estudo de Mullins *et al.* (2004), cujos tumores que expressaram maior quantidade de COX-2 apresentaram comportamento mais agressivo e pior prognóstico quando comparado com os tumores que expressaram menor quantidade ou não expressaram tal enzima.

Diante das informações discutidas acima, estudos com a utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) para casos de neoplasias passaram a ser conduzidos, assim como no trabalho de Giovannucci *et al.* (1995) em que o uso de AINEs reduziu a mortalidade em 40 a 50% no carcinoma colorretal em humanos em comparação com pacientes que não foram tratados com AINEs, sendo portanto, os inibidores preferenciais da COX-2 indicados como parte dos protocolos quimio-preventivos para estas neoplasias (Subbaramaiah *et al.*, 1996).

Trabalhos na literatura oncológica humana e veterinária têm documentado a ação quimiopreventiva e antitumoral dos inibidores de COX-2 contra algumas neoplasias, especialmente os carcinomas. Essas pesquisas comprovam o papel da COX-2 na patogênese do câncer e assim sugerem que sua inibição programada, com o uso de anti-inflamatórios inibidores preferenciais de COX-2, pode ser efetiva na quimioprevenção e no tratamento do câncer.

Meloxicam no tratamento do câncer

Fármacos inibidores de COX-2 foram desenhados para prevenir úlceras pépticas, sangramento gastrointestinal e/ou úlceras gastro-duodenais perfurantes que estão associa-

das ao uso prolongado de AINEs (Bjorkman, 1998), sendo que um dos mais utilizados é o Meloxicam, ativo derivado do ácido enolítico e caracterizado por ser um inibidor preferencial da COX-2 (Patrignani *et al.*, 1997; Kato *et al.*, 2001).

Tanto na medicina humana como na medicina veterinária, estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o uso de meloxicam inibe a proliferação celular de diferentes linhagens de células tumorais que expressam altos níveis de COX-2. Assim como no estudo de Bommer *et al.* (2012) onde observou-se que o uso prolongado de meloxicam em gatos com carcinoma urotelial invasivo, promoveu um maior controle da doença, oferecendo cuidados paliativos em longo prazo.

Em outro estudo, foi descrito que camundongos com xenoenxerto de carcinoma do cólon humano, apresentaram redução em 51% no tamanho tumoral após 4 semanas de tratamento com meloxicam (Goldman *et al.*, 1998). Hussey e Tisdale (2000) observaram que o uso de meloxicam resultou na inibição do crescimento de adenocarcinoma de cólon MAC-13 e MAC-16 implantados em ratos, ambos tipos neoplásicos refratários aos tratamentos citotóxicos convencionais, além de observarem redução de caquexia nos animais em ambos os grupos.

Um estudo *in vitro* comparando os efeitos do piroxicam e do meloxicam nas linhagem celulares caninas, descobriu que ambos os medicamentos inibem as isoenzimas COX e são dose dependentes, no entanto, foi demonstrado que o uso de meloxicam por ser inibidor preferencial de COX-2 apresentou menor número de efeitos colaterais, como úlceras gástricas e danos renais (Knottenbelt *et al.*, 2006).

Outro achado importante deste estudo foi que ambos os fármacos têm efeitos anti-proliferativos e pró-apoptose.

Inúmeros estudos que avaliaram a ação do meloxicam no tratamento de neoplasias comprovaram sua eficácia contra carcinoma hepatocelular (Li *et al.*, 2006), carcinoma ovariano (Xin *et al.*, 2007), carcinoma prostático (Montejo *et al.*, 2010), gliomas (Bijnsdorp *et al.*, 2007) e carcinoma urotelial músculo invasivo e não invasivo (Arantes-Rodrigues *et al.*, 2013). Um estudo avaliando a expressão de COX-2 em tumores mamários felinos sugeriu o importante papel da inibição da COX-2, tanto no tratamento como na prevenção desses tumores pelas propriedades anti-angiogênicas (Millanta *et al.*, 2006).

Borrego *et al.*, (2009) avaliaram a eficácia do uso de meloxicam em combinação com a quimioterapia antineoplásica e cirurgia, cujos resultados mostraram que o uso deste ativo não causou nefrotoxicidade nos pacientes tratados, sendo seguro quando associado ao tratamento convencional contra o câncer.

Assim sendo, sugere-se que o meloxicam seja empregado no tratamento de neoplasias em cães e gatos, especialmente nos carcinomas, em virtude da elevada expressão de COX-2, geralmente, presente nesses tumores. O meloxicam também é uma opção de tratamento adjuvante nos casos de carcinomas inflamatórios que são vistos no parênquima mamário, carcinomas de células de transição (carcinoma urotelial) que ocorrem na bexiga e carcinomas de células escamosas (espinocelular) cutâneo.

Quando possível, o meloxicam deve ser ad-

ministrado no pós-operatório, após a remoção da neoplasia, podendo também em alguns casos ser associado ao tratamento quimioterápico antineoplásico. Recomenda-se que o uso do meloxicam seja diário, por um período superior a três meses, pois desta maneira o bloqueio da atividade da COX-2 na progressão do câncer se mostrará mais efetivo. As doses recomendadas para os animais de companhia, visando inibir a ação da COX-2 e sua relação com o câncer, são: em cães - 0,1 a 0,05 mg/kg/SID/VO e em gatos - 0,05 a 0,025 mg/kg/SID/VO.

Referências Bibliográficas

- ARANTES-RODRIGUES, R., PINTO-LEITE, R., FERREIRA, R., NEUPARTH, M. J., PIRES, M. J., GAIVAO, I.; OLIVEIRA, P. (2013). Meloxicam in the treatment of in vitro and in vivo models of urinary bladder cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 67(4), 277-284.
- BAKHLE, Y. S. Cox-2 and cancer: a new approach to an old problem. *British Journal of Pharmacology*, v. 134, n. 6, p. 1137-1150, 2001.
- BARDAGI M, FONDEVILA D, FERRER L. Immunohistochemical detection of COX-2 in feline and canine actinic keratoses and cutaneous squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol*. 2012;146:11-17.
- BEAM, S. L.; RASSNICK, K. M.; MOORE, A. S.; MCDONOUGH, S. P. An immunohistochemical study of ciclooxigenase-2 expression in various feline neoplasms. *Veterinary Pathology*, v. 40, p. 496-500, 2003.
- BIJNSDORP IV, van den Berg J, Kuipers GK, Wedekind LE, Slotman BJ, van Rijn J, et al. Radiosensitizing potential of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor meloxicam on human glioma cells. *J Neurooncol* 2007;85(1):25-31.
- BJORKMAN DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med* 1998;105: 8S-12S.
- BOMMER NX, HAYES AM, SCASE TJ, et al. Clinical features, survival times and COX-1 and COX-2 expression in cats with transitional cell carcinoma of the urinary bladder treated with meloxicam. *J Feline Med Surg*. 2012;14:527-533.
- BORREGO, J. F., CARTAGENA, J. C., & ENGEL, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Veterinary and comparative oncology*, 7(4), 213-221.
- BORZACCHIELLO G, RUSSO V, RUSSO M. Immunohistochemical Expression of Cyclooxygenase-2 in Canine Ovarian Carcinomas. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2007;54:247-249.
- BRUNELLE, M.; SARTIN, E. A.; WOLFE, L. G.; SIROIS, J.; DORE, M. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. *Veterinary Pathology*, v. 43, n. 5, p. 656-666, 2006.
- CALDERÓN, C. Avaliação da ciclooxigenase-2 e do índice de proliferação celular dos mastocitomas cutâneos caninos pela histopatologia, histoquímica e imunoistoquímica. 2005. 110p. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu, 2005.
- CHAN, G., BOYLE, J. O., YANG, E. K., ZHANG, F., SACKS, P. G., SHAH, J. P.; MASFERRER, J. L. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Research*, 59(5), 991-994.
- DAVIES NM, 1995. Toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum*, 38: 1311-1321.
- DE MSCH, TOLEDO-PIZA E, AMORIN R, BARBOZA A, TOBIAS KM. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *The Canadian Veterinary Journal La Revue Veterinaire Canadienne*. 2009;50:506-510.
- DE NARDI, A. B. Expressão da ciclooxigenase-2 nas neoplasias de mama em cadelas (*Canis familiaris*, LINNAEUS, 1758). 2004. 54p. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2004.
- DIAS PEREIRA P, LOPES CC, MATOS AJ, et al. COX-2 expression in canine normal and neoplastic mammary gland. *J Comp Pathol*. 2009;140:247-253.
- DUBOIS, R. N.; ABRAMSON, S. B.; CROFFORD, L.; GUPTA, R. A.; SIMON, L. S.; DUKE, R. C.; OJCIUS, D. M.; YOUNG, J. D. Cell suicide in health and disease. *Scientific American*, v. 275, n. 6, p. 48-55, 1996.
- FULLKERSON CM, KNAPP DW: Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Vet J* 205:217-225, 2015.
- GIOVANNUCCI, E., EGAN, K. M., HUNTER, D. J., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., WILLETT, W. C., SPEIZER, F. E. (1995). Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New England Journal of Medicine*, 333(10), 609-614.
- GOLDMAN AP, WILLIAMS CS, SHENG H, LAMPS LW, WILLIAMS VP, PAIRET M, et al. Meloxicam inhibits the growth of colorectal cancer-cells. *Carcinogenesis* 1998;19(12):2195-9.
- HAYES A, SCASE T, MILLER J et al. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *Journal of Comparative Pathology*. 2006;135:93-99.
- HIDA, T., YATABE, Y., ACHIWA, H., MURAMATSU, H., KOZAKI, K., NAKAMURA, S., OGAWA, M., MITSUDOMI, T., SUGIURA, T. & TAKAHASHI, T. (1998) Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. *Cancer Research* 58, 3761-3764
- HUSSEY, H. J., & TISDALE, M. J. (2000). Effect of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on tumour growth and cachexia in a murine model. *International journal of cancer*, 87(1), 95-100.
- HWANG, D., BYRNE, J., SCOLLARD, D., LEVINE, E. (1998). Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in hu-

man breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(6), 455-460.

JÄNNE, P. A., MAYER, R. J. (2000). Chemoprevention of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 342(26), 1960-1968.

JONES, C. J.; BUDSBERG, S. C. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, v. 217, n. 5, p. 721-729, 2000.

KATO M, NISHIDA S, KITASATO H, SAKATA N, KAWAI S. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes. *J Pharm Pharmacol* 2001;53:1679-85.

KNOTTENBELT, C.; MELLOR, D.; NIXON, C.; THOMPSON, H.; ARGYLE, D. J. Cohort study of COX-1 and COX-2 expression in canine rectal and bladder tumors. *Journal of the Small Animal Practice*, v. 47, n. 4, p. 196-200, 2006.

LI J, CHEN X, DONG X, XU Z, JIANG H, SUN X. Specific COX-2 inhibitor, meloxicam, suppresses proliferation and induces apoptosis in human HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(12):1814-20.

MILLANTA F, CITI S, DELLA SANTA D, PORCIANI M AND POLI A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment* 2006; 98: 115-120.

MONTEJO C, BARCIAB E, NEGROB S, FERNANDEZ-CARBALLIDOB A. Effective antiproliferative effect of meloxicam on prostate cancer-cells: development of a new controlled release system. *Int J Pharma* 2010;387:223-9.

MULLINS MN, SE LANA, WS DERNELL, GK OGILVIE, SJ WITTHROW AND EJ EHRHART, 2004. Cyclooxygenase-2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Inter Med*, 18: 859-865.

OSHIMA, M.; DINCHUK, J. E.; KARGMAN, S. L.; OSHIMA, H.; HANCOCK, B.; KWONG, E.; TRAZSKOS, J. M., EVANS, J. F.; TAKEOTO, M. M. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 Knockout mice by inhibition of cyclooxygenase-2. *Cell*, v. 87, p. 803-809, 1996.

PATRIGNANI P, PANARA MR, SCIULLI MG, SANTINI G, RENDA G, PATRONO C. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:623-31.

PIRES I, GARCIA A, PRADA J, QUEIROGA FL. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. *J Comp Pathol*. 2010;143:142-149.

SMITH, J. M.; ZHANG, Y.; KOBOLDT, C. M.; MUHAMMAD, J.; ZWIFEI, B. S.; SHAFFER, A. F.; TALLEY, J. J.; MASFERRER, J.; SEIBERT, K.; ISAKSON, P. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proceedings of the National Academy Sciences*, v. 95, p. 13313-13318, 1998.

SORENMO K, GOLDSCHMIDT M, SHOFER F, et al. Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2004;2:13-23.

SUBBARAMAIAH K, N TELANG, JT RAMONETTI, R ARAKI, B DEVITO, BB WEKSLER AND AJ DANNENBERG, 1996. Transcription

of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res*, 54: 4424-4429.

SZWEDA M, RYCHLIK A, BABIŃSKA I, POMIANOWSKI A. "Cyclooxygenase-2 as a Biomarker with Diagnostic, Therapeutic, Prognostic, and Predictive Relevance in Small Animal Oncology." *Journal of Veterinary Research* vol. 64,1 151-160. 24 Mar. 2020, doi:10.2478/jvetres-2020-0018

TUCKER, O. N., DANNENBERG, A. J., YANG, E. K., ZHANG, F., TENG, L., DALY, J. M., FAHEY, T. J. (1999). Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer research*, 59(5), 987-990.

WANG, L. S.; HUANG, Y. W.; LIU, S.; CHANG, H. L.; YE, W.; SHU, S.; SUGIMOTO, Y.; FUNK, J. A.; SMEAKS, D. D.; HILL, L. N.; LIN, Y. C. Conjugated linoleic acid (CLA) modulates prostaglandin E2 (PGE2) signaling in canine mammary cells. *Anticancer Research*, v. 26, n. 2A, p. 889-898, 2006.

WANG, W.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase 2 derived prostaglandin E2 regulates the angiogenic switch. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United State of America*, v. 101, n. 2, p. 415-416, 2004.

WOLFESBERGER, B.; WALTER, I.; HOELZL, C.; THALHAMMER, J. G.; EGERBACHER, M. Antineoplastic effect of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on canine osteosarcoma cells. *Research in Veterinary Science*, v. 80, n. 3, p. 308-316, 2006.

XIE, W.; ROBERTSON, D. L.; SIMMONS, D. L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthases: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Development Research*, v. 25, n. 3, p. 249-265, 1992.

XIN B, YOKOYAMA Y, SHIGETO T, FUTAGAMI M, MIZUNUMA H. Inhibitory effect of meloxicam, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, and ciglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, on the growth of human ovarian cancers. *Cancer* 2007;110(4):791-800.

