

COMPARAÇÃO ENTRE O EFEITO DO PIROXICAM E DO TROCOXIL, NO CONTROLE DA INFLAMAÇÃO EM NEOPLASIAS MAMÁRIAS DE CADELAS UTILIZANDO A TERMOGRAFIA

(Thermographic comparison between piroxicam and trocoxil anti-inflammatory effects in canine mammary tumors)

Julia Rodrigues GREGHI¹; Aline GROTH¹; Maíra Planzo FERNANDES¹; Josiana de Fátima SCHINITZER¹; Débora Nakayama YOKOMIZO¹; Giovana Wingeter DI SANTIS²; Maria Isabel Mello MARTINS^{1*}

¹Dpto de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Rodovia Celso Garcia Cid, PR445, Km 380, Campus Universitário, Londrina/PR. CEP: 86.057-970;

²Dpto de Medicina Veterinária Preventiva. *E-mail: imartins@uel.br

ABSTRACT

Malignant mammary tumors are most prevalent neoplasms in bitches. Currently, it is known the influence of several factors and biological markers involved in tumors development, such as cyclooxygenase-2. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs appears as a promising adjuvant treatment. The aim of this study was to evaluate and to compare the effectiveness of piroxicam and Trocoxil[®] (mavacoxib) in reduce the peritumoral temperature. At random, it was selected 16 middle-aged bitches presenting mammary tumor according the routine of the Veterinary Hospital. On day 0, after clinical examination and thermography of both mammary chains, piroxicam was prescribed to group 1 (n=12) (0.3mg/kg, VO, SID, 10 days) and to group 2 (n=4) was prescribed Trocoxil[®] (2mg/kg, VO, single dose). After 10 days, the animals returned for further evaluation and the second thermography. The images were analyzed, tabulated and submitted to statistical analysis by the SigmaPlot[®] program in a simple t-test, considering $p < 0.05$. The results indicated that Trocoxil[®] showed a better ability to reduce peritumoral temperature than piroxicam after 10 days of treatment ($p = 0.041$), suggesting this drug with better efficiency in the adjuvant treatment of mammary neoplasms in bitches.

Key words: Mammary neoplasms, COX-2, non steroidal anti-inflammatory drugs, thermography.

INTRODUÇÃO

A prevalência de neoplasias mamárias, predominantemente malignas, em fêmeas caninas (TEDARDI *et al.*, 2016) desencadeia estudos em busca de melhorias no diagnóstico, terapêutica e prognóstico destas afecções. Sabe-se que existem diversos fatores envolvidos no desenvolvimento tumoral, sejam eles hormonais, dietéticos e relacionados à faixa etária dos animais. Contudo, estudos mais aprofundados indicam a presença de marcadores biológicos envolvidos nestes processos, como a expressão da enzima ciclo-oxigenase-2 (DE NARDI *et al.*, 2016).

A ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é uma enzima induzida por processos inflamatórios, em quadros de hipóxia e de ativação de oncogenes (DORÉ, 2011). Liu e colaboradores (2001) observaram que a super-expressão dessa enzima é capaz de estimular o surgimento de neoplasias em ratos. Isso se dá devido as características de favorecimento da divisão celular, invasão tumoral, angiogênese e supressão da resposta imunológica antitumoral (HELLER *et al.*, 2005). Dessa forma, a utilização de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, inibidores seletivos e não seletivos da enzima, surge como um promissor tratamento adjuvante das

neoplasias mamárias. Já existem protocolos de tratamento que envolvem o uso do carprofeno, firocoxib e o piroxicam (CASSALI *et al.*, 2019).

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a eficácia em reduzir a inflamação e, conseqüentemente, a temperatura peritumoral, por meio da inibição da COX-2, utilizando a termografia como método de avaliação, quando administrado o piroxicam (pouco seletivo COX-2) e o Trocoxil[®] (mavacoxib, seletivo COX-2), a fim de ampliar as opções e selecionar os fármacos disponíveis como tratamento adjuvante das neoplasias mamárias de cadelas.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção dos animais e termografia mamária

No primeiro dia (D0), 16 cadelas de meia-idade foram submetidas ao exame clínico geral e foi feita imagem termográfica de ambas as cadeias mamárias. Os animais foram levados a uma sala tranquila e ventilada, posicionados em decúbito dorsal e mantidos a, aproximadamente, um metro de distância do termógrafo Flir[®], modelo T440, durante a realização da imagem. Foram divididos dois grupos de forma aleatória, ao grupo 1 (n=12) foi prescrito piroxicam (0,3mg/kg, VO, SID, 10 dias) e ao grupo 2 (n=4) foi prescrito Trocoxil[®] (2mg/kg, VO, dose única). Após 10 dias (D10), os animais retornaram e o processo foi repetido para realização da segunda avaliação. Nos casos nos quais, o animal era acometido por mais de um nódulo mamário, a mensuração da temperatura peritumoral foi realizada no nódulo de maior tamanho.

Análise Estatística

As imagens foram analisadas pelo software Flir QuickReport, as informações foram tabuladas e a análise estatística realizada no programa SigmaPlot em teste-t simples, considerando $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No D0, não houve diferença estatística significativa entre as médias de temperatura do grupo 1 (37,5 °C) e do grupo 2 (37,4 °C), contudo, no D10 após o início do tratamento, foi observada redução significativa na média da temperatura de ambos os grupos, com diferença estatística significativa entre eles, onde os melhores resultados foram apresentados pelo grupo 2 (36,2 °C) quando comparado ao grupo 1 (36,9 °C).

A redução da temperatura peritumoral é esperada após a administração dos fármacos devido às altas taxas de expressão de COX-2 na maioria das neoplasmas malignas (QUEIROGA *et al.*, 2011). Os fármacos vão atuar reduzindo a inflamação local, controlando a progressão da oncogênese e reduzindo o aporte sanguíneo tumoral, conseqüentemente, diminuindo a temperatura (LAVALLE *et al.*, 2012).

De acordo com os resultados obtidos, ambas medicações utilizadas foram capazes de reduzir a inflamação causada pelas neoplasias, contudo, o Trocoxil[®] que atua como inibidor seletivo da COX-2, mostrou-se mais eficiente no controle do processo inflamatório. Embora

os inibidores pouco seletivos COX-2, como o piroxicam, possam causar lesões no trato gastrointestinal quando utilizados em maior espaço de tempo (RANG *et al.*, 2016), não houve relatos de efeitos adversos durante o estudo em nenhum dos animais.

O consenso de tratamento de neoplasias mamárias de cadelas defende a utilização de inibidores COX-2 em conjunto aos protocolos tradicionais de quimioterapia (CASSALI *et al.*, 2019), portanto, deve-se levar em consideração a possibilidade de indicar fármacos mais seletivos e com menor tempo de administração, como o Trocoxil[®] que é prescrito em dose única ou a cada 15 e 30 dias, ao traçar estes protocolos, pois estes apresentam melhor eficácia.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados, observou-se, através da termografia, que o Trocoxil[®] foi mais efetivo no controle da inflamação, reduzindo mais a temperatura peritumoral quando comparados ao piroxicam, demonstrando que a utilização dos anti-inflamatórios não esteroidais seletivos COX-2 é mais eficiente no tratamento adjuvante de neoplasias mamárias de cadelas.

REFERÊNCIAS

- CASSALI, G.D.; JARK, P.C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K.A.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; HORTA, R.S.; FIRMO, B.F.; SUEIRO, F.A.R.; RODRIGUES L.C.S.; NAKAGAKI, K.Y.R. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors - 2019. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v.13, n.3, p.555-574, 2020.
- DE NARDI, A.B.; FERREIRA, T.M.M.R.; ASSUNÇÃO, K.A. Neoplasias Mamárias. In: DE NARDI, A.B.; DALECK, C.R. *Oncologia em cães e gatos*. 2^a ed., Rio de Janeiro: Roca, p.726-756, 2016.
- DORÉ, M. Cyclooxygenase-2 expression in animal cancers. *Veterinary Pathology*, v.48, p.254-265, 2011.
- HELLER, D.A.; CLIFFORD, C.A.; GOLDSCHMIDT, M.H; HOLT, D.E; SHOFER, F.S.; SMITH, A.; SORENMO. Cyclooxygenase-2 expression in associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. *Veterinary Pathology*, v.42, p.776-780, 2005.
- LAVAELE, G.E.; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C; CASSALI, G.D. Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors. *InVivo*, v. 26, n.3, p.375-379, 2012.
- LIU, C.H.; CHANG, S.H.; NARKO, K.; TRIFAN, O.C.; WU, M.T.; SMITH, E.; HAUDENSCHILD, C.; LANE, T.F.; HLA, T. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *Journal of Biological Chemistry*, v.276, p.18563–18569, 2001.

QUEIROGA, F.L.; PIRES, I.; PARENTE, M.; GREGÓRIO, H.; LOPES C. COX-2 over-expression correlates with VEGF and tumour angiogenesis in canine mammary cancer. *The Veterinary Journal*, v.189, n.1, p.77-82, 2011.

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. In: RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: Farmacologia. 8ª ed., São Paulo: Elsevier, p.754-794, 2016.

TEDARDI, M.V.; KIMURA, K.C.; MENDONÇA, P.P.; DAGLI, M.L.Z. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DE NARDI, A.B.; DALECK, C.R. Oncologia em cães e gatos. 2ª ed., Rio de Janeiro: Roca, p.1-28, 2016.