

Carcinoma Neuroendócrino Metastático do Pâncreas – Relato de Caso e Revisão da Literatura

Metastatic Neuroendocrine Carcinoma of the Pancreas – Case Report and Literature Review

Junior JF¹.

Associação Brasileira de Medicina Complementar, S. Paulo - SP.

Resumo

O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de paciente com carcinoma neuroendócrino hemorrágico de pâncreas e múltiplas metástases – o qual demonstrou uma notável resposta clínica quando submetido a uma nova estratégia terapêutica – e demonstrar, com base em farta literatura, que no citoplasma das células normais predomina a água de baixa densidade com pH tendendo a ácido e interstício com o mesmo pH do sangue. Nas células neoplásicas predomina a água de alta densidade com pH alcalino e interstício ácido. A compreensão dos mecanismos bioquímicos subjacentes a essas alterações físico-químicas intra e peri-celulares pode indicar uma nova e promissora estratégia adjuvante no tratamento do câncer. O principal fator responsável por este contraste é o antiporter NHE1. O pH intracelular alcalino ativa um conjunto de enzimas do ciclo de Embden-Meyerof, acelera o ciclo celular, diminui a apoptose e facilita a proliferação mitótica. O pH intersticial ácido ativa as matrix-metaloproteinases que facilitam a invasividade e as metástases ao lado de promover a neoangiogênese e a inibição dos linfócitos T citotóxicos e das células “natural killer”. A estratégia de acidificação intracelular e alcalinização intersticial pode ser útil no tratamento de pacientes que não estão respondendo à quimioterapia, além de outras possibilidades.

Unitermos

biologia celular, glicólise aeróbica, água estruturada, intra-celular pH, acidificação intracelular, proliferação celular, pH ácido, microambiente tumoral, regulação intracelular do pH, osmólitos citoplasmáticos.

Abstract

This paper reports a case of a patient with hemorrhagic neuroendocrine carcinoma in the pancreas and multiple metastases, who presented a remarkable clinical response to a new therapeutic strategy. It is our aim as well to demonstrate, through extensive review of the literature, that in the cytoplasm of normal cells predominates low-density water with pH tending to acid and interstitium with the same pH found in the blood. In contrast, in neoplastic cells predominates high-density water with alkaline pH and interstitial acidity. The understanding of the biochemical mechanisms underlying these intra and peri-cellular changes may point to a promising new adjuvant strategy for cancer treatment and advanced disease control. The main factor responsible for this contrast is the antiporter NHE1. Metabolic alkalosis with alkaline pH activates a set of enzymes that triggers cell cycle, inhibits apoptosis and facilitates mitotic proliferation. The acidic pH activates matrix-metalloproteinases, which facilitate invasiveness and metastasis and promote fast neo-angiogenesis, the inhibition of cytotoxic T lymphocytes and of natural killers (NKs). The strategy of intracellular acidification and interstitial alkalinization may be useful in patients who are not responding to chemotherapy, among other possibilities.

Key Words

cell biology, aerobic glycolysis, structured water, intracellular pH, intracellular acidification, cell proliferation, acid pH, tumor microenvironment, pH intracellular regulation, cytoplasm osmolites.

RELATO DE CASO

Em março de 2008, paciente do sexo masculino, 50 anos de idade, foi admitido no Pronto Socorro de Hospital

¹ José de Felipe Junior - Médico, Livre-Docente em Medicina Intensiva pela UERJ, Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo, Clínica Médica, Nutrologia, Coordenador do Curso de Pós-Graduação de Bioquímica Aplicada à Medicina da Universidade Fernando Pessoa, Coimbra, Portugal. Diretor da Associação Brasileira de Medicina Biomolecular e Nutrigenômica.

CORRESPONDÊNCIA: Rua Conde de Porto Alegre, 1985 – C. Belo – S. Paulo – SP – CEP 04608-003. Tels: (11) 5543-8833 / 5536-0433.

Público com abdome agudo hemorrágico traumático. Na laparotomia encontrou-se neoplasia hemorrágica de corpo e cauda de pâncreas, invadindo o colo transversal e hilo esplênico. Foi realizada a pancreatectomia parcial, esplenectomia e ressecção de intestino com colostomia. A biópsia mostrou carcinoma neuroendócrino do pâncreas e o ultrassom de fígado revelou múltiplas metástases, sendo a maior com 52 x 44 mm. No final de 2008, já havia feito quimioterapia, radioterapia e 3 sessões de somatostatina, quando registrou-se pequena diminuição dos nódulos hepáticos.

Em março de 2009, procurou o autor no consultório com os resultados de exames laboratoriais e de imagem de 2008 e foram solicitados novos exames. O Ultrassom de abdome mostrou nódulo sólido hepático medindo 43,4x32,5 mm no lobo direito, CA-19-9: 9,7 U/ml, Gama-GT 24U/ml, TGP:29U/ml, TGO:33U/ml, creatinina:0,90 mg%, sódio:139mEq/l; potássio:4,5mEq/l, hemoglobina:13,3g%, leucócitos: 3800/ml, linfócitos:1395/ml, monócitos:270/ml, CD4:477/ml, CD8:377/ml, IGF-1: 129 nanog/ml, 1,25-dihidroxi-VitaminaD3,32,2picog/ml, glicemia:102mg%, insulinemia:2,0 microUI/ml, ferritina:83 nanog/ml. O oncologista já havia encerrado o uso da quimioterapia habitual e aguardava tratamento experimental. O paciente assinou consentimento informado e foi iniciado o tratamento descrito a seguir. Começou tratamento em 10/01/09 com infusões de sódio hipertônico 5,8% e estratégias por via oral para acidificar o intracelular e alcalinizar o interstício, realizadas como descrito a seguir.

A acidificação intracelular com alcalinização extracelular foi obtida empregando: (amiloride-150mg, acetazolamida-200mg, 1x ao dia); 200ml 3x ao dia de água com osmólitos cosmotropos inorgânicos (mEq por litro de solução: Magnésio 2,71; Cálcio 1,55; Sódio 0,32; Potássio 2,0; Silício1,0; Bicarbonato 2,23; Sulfato 1,42; Cloreto 0,87; Fosfato 0,625; Hipossulfito 0,32; Carbonato 0,31); 2 cápsulas 3x ao dia de osmólitos cosmotropos orgânicos (Trimetilglicina 300mg , L-taurina 300mg, Myo-inositol 100mg), acrescido de 20 aplicações intravenosas de solução de cloreto de sódio hipertônico (5,8%) alcalinizado com bicarbonato de sódio (3%).

Após 4 meses desse tratamento, foi realizado novo ultrassom do fígado e do pâncreas, o qual não mais revelou a metástase hepática e registrou redução do tumor pancreático. O paciente continua em seguimento sob tratamento por via oral e se encontra em excelente estado geral, bom apetite, ganhou 3 kg de peso e não sente fadiga após 24 meses do diagnóstico.

REVISÃO DA LITERATURA

Nas células normais no estado quiescente (G0) predomina a água de baixa densidade, osmoticamente inativa e viscosa ou água estruturada ou água tipo B (Wiggins-1972). Os íons H⁺ ou mais precisamente H₃O⁺ são de importância fundamental na fisiologia e bioquímica da célula. Eles possuem a propriedade de construir pontes de hidrogênio entre as moléculas de água produzindo o que chamamos de água tipo B. Pelo fato de funcionar como agente que estrutura a água os íons H⁺ são chamados de kosmotropos sendo considerado kosmotropo forte.

Nas células neoplásicas predomina a água de alta densidade, ativa osmoticamente e fluída, com escassas pontes de hidrogênio e que chamamos de água desestruturada

ou água tipo A e o pH da célula transformada ou maligna é alcalino (Wiggins-1972). De fato, os íons hidroxila OH⁻ são agentes que destroem as pontes de hidrogênio e são chamados de íons caotropos sendo considerados caotropos forte.

O citoplasma de todas as células contém dois tipos de água: tipo A e tipo B. Nas células normais predomina a água tipo B e nas células neoplásicas a água tipo A. No citoplasma das células normais o pH é ácido e a água estruturada e nas células neoplásicas o pH é alcalino e a água é desestruturada (Felippe-2008).

O presente trabalho é uma revisão dos fatores químicos que interferem na concentração de H⁺ no citoplasma das células neoplásicas, assim como as vias e mecanismos que foram descobertos recentemente. Este conhecimento nos permitirá entender melhor a estratégia que podemos utilizar em clínica nos pacientes com a doença chamada câncer.

A fisiologia nos ensina que o pH do sangue normal está entre 7,38 e 7,42. No intracelular das células normais em estado quiescente, isto é sem proliferação o pH é levemente ácido, estando o extracelular ao redor de 7,38 e 7,42. Entretanto nas células em proliferação neoplásica ou não neoplásica, o extracelular é muito ácido, em geral com pH de 6,9 a 7,0, encontrando-se até valores de 6,0. O pH intracelular de células normais gira em torno de 7,2 e das células em proliferação o pH é francamente alcalino, acima de 7,5.

A maior fonte de ácidos é a respiração celular, onde a glicólise anaeróbia gera ácido láctico e a fosforilação oxidativa gera CO₂ que no meio aquoso forma ácido carbônico. Na célula normal o ácido láctico segue a via da fosforilação oxidativa mitocondrial com a formação de CO₂ que acidifica levemente o citoplasma. A leve acidificação estrutura a água intracelular e as pontes de hidrogênio construídas permitem a perfeita função das enzimas e das macromoléculas; mantém a estrutura terciária e quaternária das proteínas e mantém em posição as hélices do RNA e do DNA. Entretanto, quando acontece excesso de acidificação a função celular é impedida. Neste momento com a finalidade de sobreviver as células aumentam a expressão das bombas de extrusão de H⁺, a principal delas o antiporter NHE1.

Quando as células vão iniciar o processo de proliferação celular seja de uma forma fisiológica para repor células, seja na proliferação celular neoplásica, caracteristicamente o pH citoplasmático torna-se alcalino.

O primeiro trabalho da literatura que implicou o pH citoplasmático na mitose foi escrito por Johnson e Epel em 1976: "O pH intracelular do embrião do ouriço do mar aumenta 0,3 unidades de pH entre 1 e 4 minutos

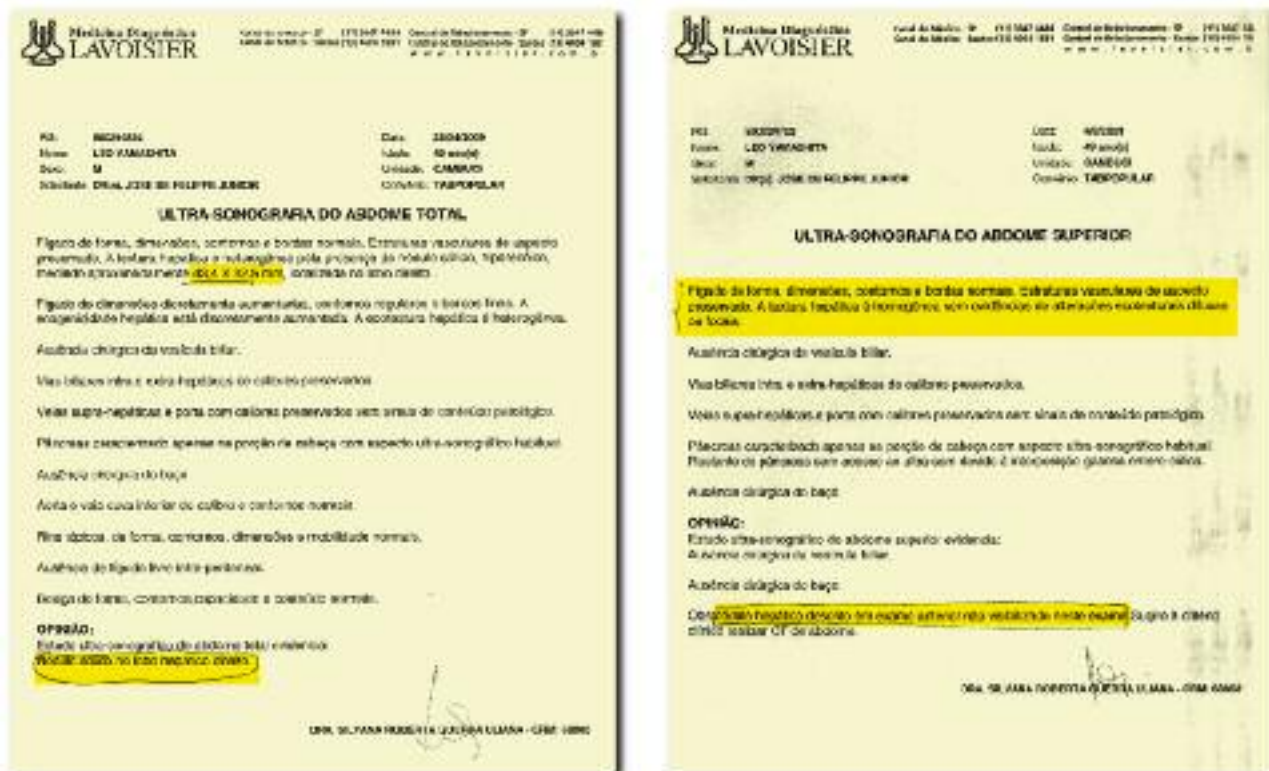


Figura 1 . Laudos das Ultrassonografias, realizadas antes e após o tratamento.

após a fertilização. O aumento do pH é requerido para o desenvolvimento inicial. O aumento resulta da troca de Na^+ extracelular por H^+ intracelular". O aumento de 0.3 u de pH intracelular significa 30 nanomoles a mais de íons alcalinos OH^- no citoplasma.

O início da proliferação celular por indução da mitose quase sempre é precedido pela alcalinização do citoplasma usualmente desencadeada pela estimulação dos canais de Na^+ / H^+ (Tannock -1989) e vários autores já verificaram que o pH na zona alcalina ou melhor a alcalose metabólica intracelular com pH alcalino é elemento chave na indução e na manutenção do processo neoplásico (Harguindey-1995, Reshkin-2000). Nestas condições geralmente o pH extracelular dos tumores é cerca de 0.5 unidade de pH mais ácido que o tecido não neoplásico correspondente; o que significa aumento de 50 nanomoles de H^+ no interstício peri-tumoral (Yamagata-1996).

Demonstrou-se que o pH no citoplasma é alcalino tanto nas células leucêmicas como nos tumores sólidos do endoderma, mesoderma e endoderma. Em nenhuma outra moléstia humana encontra-se este tipo de anomalia.

Hoje sabemos que as células neoplásicas em proliferação tipicamente apresentam no intracelular alcalose metabólica com pH alcalino e no meio intersticial que a circunda, acidose metabólica com pH ácido. O pH alcalino intracelular promove as condições ideais de proliferação mitótica com ativação da fosfofrutoquinase

e da G6PD e o pH ácido intersticial as condições ideais de invasividade tumoral e de migração (metástase) por inibir as MMPs ou matrix metaloproteínas do interstício ao lado de diminuir a inibição por contato.

A acidose intersticial interfere também no sistema imunológico de um modo facilitador da proliferação celular. De um lado promove a neoangiogênese tumoral ativando os macrófagos e de outro impede a ação das células "natural killer" e dos linfócitos T citotóxicos (Crowther-2001, Vermeulen-2004). A acidose intersticial inibe a quimiotaxia, a capacidade bactericida e a atividade respiratória dos neutrófilos ao lado de diminuir a citotoxicidade e a proliferação dos linfócitos T (Lardner-2001).

Quando o pH intracelular se desloca para a zona alcalina invariavelmente acontecem os seguintes eventos: ativação da fosfofrutoquinase e outras enzimas que promovem o aumento da glicólise anaeróbia, que é o motor da proliferação mitótica, pois fornece ATP para o núcleo; ativação da G6PD enzima inicial do ciclo das pentoses que aumenta a síntese de DNA e RNA; inibição da fosforilação oxidativa e do ciclo de Krebs; ativação das fases S e G2/M do ciclo celular; diminuição da apoptose; facilitação da transformação maligna; aumento da proliferação celular neoplásica; aumento da expressão de oncogenes; aumento da atividade de fatores de crescimento e aumento da resistência à quimioterapia e à radioterapia.

Quando o pH intersticial se desloca para a zona ácida invariavelmente acontecem os seguintes eventos: ativação

das matrix-metaloproteinases (MMPs) com aumento da invasividade e aumento da migração celular – metástases; diminui a inibição por contato; aumenta a ativação dos macrófagos com aumento da neoangiogênese e acontece inibição das células “natural killer” e dos linfócitos T citotóxicos.

Se um fator externo provocar contínua alcalinização citoplasmática em um grupo de células este aumento de íons OH⁻ no citoplasma aumenta a água tipo A, desestruturada, a qual diminui o grau de ordem-informação do sistema termodinâmico aberto (que é a célula), provocando um estado de aumento de entropia que em seu ponto máximo suportável atinge o “estado de quase morte”. Neste instante as células ativam fatores muito antigos de sobrevivência e, para não morrer, começam a proliferar.

No cerne da alcalinização citoplasmática das células neoplásicas está a bomba Na⁺ / H⁺ uma estrutura de membrana que troca H⁺ intracelular por Na⁺ extracelular, alcalinizando o citoplasma e acidificando o interstício: bomba NHE1. Nos mamíferos as NHE (existem 9 isoformas) se localizam na membrana celular e na membrana interna da mitocôndria. Além de interferir na concentração de H⁺ no intracelular elas regulam o volume celular e a reabsorção de NaCl nos rins, intestinos e outros epitélios.

PH INTRACELULAR (PHI) E PH EXTRACELULAR (PHE) DOS TUMORES SÓLIDOS

Uma das razões da resistência dos tumores à quimioterapia é a falha destas drogas em provocar acidificação do citoplasma da célula neoplásica (Torigoe-2002). De fato, drogas usadas na quimioterapia como a adriamicina, cisplatina, paclitaxel e camptotecina são incapazes de funcionar quando o citoplasma não está acidificado (Murakami-2001).

Este gradiente de pH da célula cancerosa – alcalino dentro e ácido fora – parece ser uma característica fundamental de todas as células neoplásicas. Alguns autores acreditam que se encontrarmos métodos que acidifiquem o intracelular e alcalinizem o extracelular possivelmente estaremos resolvendo o problema câncer. Existem vários sistemas de transporte que provocam a alcalinização citoplasmática por extrusão do H⁺, ao lado do antiporter NHE1: anidrases carbônicas, vacuolar H⁺-ATPases, simporter H⁺/Cl⁻, simporter lactato/H⁺ e bomba Na⁺/K⁺ ATPase (estimula a NHE1).

Sparks mostrou pela primeira vez na literatura que nas células transformadas a ativação da bomba Na⁺/K⁺ ATPase induz um ciclo vicioso de ativação da NHE1 (Sparks-1983).

Como mecanismo de sobrevivência as células malignas aumentam a expressão das anidrases carbônicas de membrana CAIX e CAXII, as quais transportam para o meio extracelular o excesso de íons H⁺ acidificando o interstício e alcalinizando o intracelular. A acetazolamida forte inibidor das anidrases carbônicas IX e XII possui efeitos anti tumorais (Felippe-2007).

Para Zavadova a expressão da anidrase carbônica CAIX se restringe à mucosa do trato alimentar, porém, ela está presente em alta porcentagem de cânceres humanos, tecidos que normalmente não é encontrada (Zavadova-2005). Nestes tecidos ela é induzida pela acidose intracelular e a hipoxia.

É interessante assinalar que vários agentes carcinogênicos são capazes de ativar a bomba NHE1, provocando alcalose intracelular, acidose intersticial e despolarização da membrana celular: forbol ester, diacil-glicerol, p-glicoproteína, tirosina-kinase, proteína kinase C, TGF-alfa, IGF-II, vários fatores de crescimento com o EGF, PDGF, etc., oncogenes, vanadato, flúor, cloreto de alumínio (AlCl₃) e várias drogas e agentes químicos considerados carcinogênicos.

Os seguintes fatores são capazes de ativar o antiporter NHE1 provocando neoangiogênese: IL-1, IL-8, EGF, PDGF, G-CSF, GM-CSF, TNF-alfa, HGF/SF, TGF-alfa, IGF-I, angiotensina II, insulina e PGE2.

Tanto o EGF como o PDGF, fatores de crescimento no câncer, ativam a fosforilação da proteína tirosino-kinase (PTK), alcalinizam o intracelular e promovem aumento passageiro do cálcio por liberação das reservas do intracelular o que ativa a glicose-6-fosfato-dehidrogenase (G6PD) do ciclo das pentoses desencadeando a síntese de DNA, RNA e o aumento da proliferação celular.

Por outro caminho a PTK promove a hidrólise do fosfatidil-inositol-bisfosfato produzindo diacil-glicerol e inositol-trifosfato (IP3). O diacil-glicerol estimula a proteína-kinase C que estimula o antiporter NHE1, alcaliniza o citoplasma e no final aumenta a síntese de DNA . O IP3 mobiliza cálcio das reservas do intracelular que ativa a G6PD (Moolenaar-1986).

Algumas drogas ativam o NHE1 e alcalinizam o citoplasma, porém não induzem a proliferação celular. O motivo é que tais efeitos são de pouca intensidade e principalmente de curta duração: catecolaminas, bradicinina, cafeína, teína, fatores quimiotáticos, ceruleína, ferricianide e ácido retinóico.

Em resumo podemos escrever que as evidências experimentais mostram que: todos fatores de crescimento potencialmente induzem a ativação do NHE1, na au-

sência de fatores de crescimento a proliferação celular pode ser induzida pela alcalinização citoplasmática, a resposta proliferativa é dependente de sódio extracelular, inibidores específicos da NHE1 bloqueiam a resposta proliferativa induzida pelos fatores de crescimento e células que não possuem NHE1 apresentam divisão celular de baixa velocidade.

MEDICAMENTOS E MOLÉCULAS INIBIDORAS DE NHE1

Várias drogas e moléculas funcionam inibindo o NHE1. Elas acidificam o intracelular e provocam diversos efeitos anti-carcinogênicos como, diminuição da proliferação celular, indução da apoptose, inibição da angiogênese e diminuição da invasividade tumoral e das metástases:

- **squalamina** diminui a proliferação celular e a angiogênese (Moore-1993);
- **sulindac** induz a apoptose e diminui a angiogênese tumoral,
- **genisteína** inibe a tirosina-kinase, a proteína tirosino-kinase, a proliferação das células endoteliais, a migração celular, a transcetolase e a G6PD do ciclo das pentoses e inibe a ativação da plasminogênio;
- **urokinase**, captopril diminui a angiogênese (Vogt-1997),
- **amiloride** diminui a atividade da plasminogênio-urokinase,
- **edelfosine** diminui a angiogênese,
- **Somatostatina** aumenta a Bax e a p53 provocando apoptose (Thangaraju-1999); além da progesterona nativa, mas não a sintética, 20 alfa-hidroxiprogesterona (Chien-2007), cimetidine, clonidine e harmaline.

A somatostatina inibe o NHE1 e a bomba H⁺-ATPase provocando acidificação intracelular e induzindo a p53 e o Bax que são fatores apoptóticos. A somatostatina também inibe a G6PD e a transcetolase e assim dificulta a produção de DNA e RNA no ciclo das pentoses.

A progesterona natural, mas não a 20 alfa-hidroxiprogesterona provoca inibição não genômica da bomba NHE1, acidifica o citoplasma e suprime a resposta celular a mitógenos. A progesterona nativa é um imunomodulador que suprime a ativação das células T durante a gestação. Este é o primeiro trabalho da literatura mostrando que a progesterona inibe o antiporter NHE1 (Chien-2007).

Outras drogas acidificam o intracelular por mecanismo diferente da inibição da NHE1 e provocam o mesmo tipo

de efeitos anti-carcinogênicos: warfarin diminui a síntese de prostaglandinas, acidifica o citoplasma e diminui a angiogênese tumoral; suramin inibe a H⁺-ATPase e diminui a angiogênese e a proliferação tumoral; staurosporina induz acidificação intracelular por mecanismo desconhecido e diminui a angiogênese; lovastatina induz acidificação intracelular e provoca apoptose (Pérez-Sala-1999); acetazolamida inibe a anidrase carbônica e digitálicos inibe a bomba Na⁺-K⁺-ATPase.

A lovastatina diminui a isoprenilação das proteínas, acidifica o citoplasma, aumenta a degradação do DNA e provoca finalmente a apoptose celular. O pH citoplasmático chega a decrescer 0.9 unidades (aumento de 90 nanomoles de H⁺) e o efeito é dose dependente, quanto maior a dose de lovastatina maior a indução de apoptose. Um perigo para as células normais.

A apoptose promovida pela lovastatina é inibida pela suplementação com mevalonato, pela ativação da proteína-kinase C e pela inibição da síntese proteica fatores que promovem a alcalinização do meio intracelular (Pérez-Sala-1999).

Já vimos que a acidificação do intracelular por ex., inibindo o antiporter NHE1, abole uma série de fatores de crescimento, aumenta a apoptose e induz a parada do ciclo celular mitótico. Do lado oposto a alcalinização do intracelular por ex., por drogas que ativam o antiporter NHE1 facilita a ação dos fatores de crescimento, diminui a apoptose e acelera o ciclo celular e assim induzem o insucesso do tratamento do câncer, sendo portanto formalmente contra-indicadas nos pacientes com câncer (Terradez-1993) : imidazol, cloroquina, glutatona, mevalonato e fatores que ativam a proteína-kinase C.

ACIDOSE INTRACELULAR POR INIBIÇÃO DA EXTRUSÃO DO ÁCIDO LÁTICO PELOS BIOFLAVONOIDES

Os bioflavonoides são potentes inibidores da extrusão de ácido lático nas células do tumor de Ehrlich. Os mais potentes são aqueles que possuem de 4 a 5 grupos hidroxila como a quercetina que é capaz de inibir até 50% do efluxo de lactato na dose de 0,1 microgramas. Nota-se também diminuição parcial da produção de lactato que é secundário à acidificação das enzimas glicolíticas, principalmente da fosfofrutoquinase que necessita de um pH alcalino ideal para o seu integral funcionamento. Alguns bioflavonoides inibem a glicólise anaeróbia interferindo no ADP e no fosfato inorgânico que são requeridos na glicólise. Os bioflavonoides e principalmente a quercetina inibem também a bomba Na⁺/K⁺-ATPase. A quercetina inibe a proliferação de

vários tipos de células tumorais em cultura em doses muito pequenas, da ordem de 5 a 20 microgramas por ml de meio de cultura (Soulinna-1975).

ACIDOSE METABÓLICA NO CÂNCER

Conhecemos muitos relatos na literatura de regressão espontânea do câncer relacionadas com a acidificação do organismo tanto em animais como em seres humanos.

O primeiro trabalho da literatura mostrando os efeitos curativos da acidose no câncer talvez tenha sido escrito por Ana Goldfeder em seu livro “ O tratamento acidótico das neoplasias” (Goldfeder-1933).

Em 1931 Meyer associou a indução de acidose metabólica local ou sistêmica com as regressões do câncer provocadas pelas toxinas do soro de Coley e outros processos que provocavam febre.

Anghlieri usando o cloreto de amônio, Selawry o ácido láctico, Harguindey o ácido clorídrico e Mori o ácido acético, repetidamente observaram regressões completas de vários tipos de tumores implantados em animais. Entretanto, os estudos em animais são de curto prazo e os autores não mostram as estatísticas de sobrevivência. A acidose metabólica prolongada e acentuada aumenta o índice de caquexia e provoca arritmias ventriculares incluindo parada cardíaca.

Existem muitos relatos de regressões tumorais em pacientes submetidos a uretero-sigmoidostomia, procedimento que provoca acidose metabólica importante e constante (Harguindey-1975). Gatenby em 2002 considerou a azotemia com moderada acidose metabólica a responsável pelo aumento de sobrevida e redução das metástases nos pacientes com câncer que se submeteram a nefrectomias.

A moderada acidose metabólica proporciona estruturação da água citoplasmática e provoca a regressão do tumor com aumento da sobrevida. Entretanto, se a acidose for intensa e de longa duração ela facilita a invasividade tumoral e as metástases por ativar as metaloproteínas da matrix extracelular, assim como impede a ação do sistema de defesa do hospedeiro inibindo os linfócitos T citotóxicos e as células “natural killer”.

Cruelmente a acidose intersticial peri-tumoral ativa os macrófagos os quais aumentam a produção de fatores que promovem a neoangiogênese tumoral (Vermeeulen-2004). Quando o pH se reduz no interstício acontece inibição da quimiotaxia, da capacidade bactericida e da atividade respiratória dos polimorfonuclear leucócitos ao lado da diminuição da citotoxicidade e da proliferação dos linfócitos T (Lardner-2001).

ALCALOSE METABÓLICA NO CÂNCER

Quando um típico fibroblasto humano diplóide cresce em tampão bicarbonato com pH variando de 6.9 a 8.0 o crescimento é limitado por um mecanismo chamado inibição por contato. Este fato independe do tipo de tampão, sendo crucial o nível do pH do meio que circunda a célula. Quando o meio é ácido ocorre diminuição da inibição por contato e a proliferação celular é maior. Tudo indica que a inibição do crescimento por contato é fortemente dependente do pH. As células neoplásicas crescem muito bem em pH ácido e portanto são menos susceptíveis à inibição por contato, e o bicarbonato quando colocado no meio de cultura provoca um declínio no crescimento destas células (Ceccarini-1971).

CONCLUSÃO

Não é difícil em clínica acidificar o intracelular e alcalinizar o extracelular com medicações seguras e eficazes, sendo estratégias que podemos adotar no tratamento de pacientes que não estão respondendo à quimioterapia – ou utilizar essa abordagem em adjuvância ao tratamento quimioterápico.

Estudos clínicos podem ser de grande valor para o estabelecimento de protocolos para a utilização dessas estratégias de forma a otimizar a resposta clínica a diversos regimes de quimioterapia.

Agradecimento: Estamos em débito com a Sra. Sandra Galeotti pela revisão do texto, sugestões e modificações que o tornaram mais claro e objetivo.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Anghlieri L.J., Tumor growth inhibition by ammonium chloride induced acidosis, Int. J. Pharmacol. Biopharm 1975; 12 320-326; 1975.
2. Ceccarini C; Eagle H. Induction and reversal of contact inhibition of growth by pH modification. Nature New Biology ; vol 233, 1971 .
3. Chien EJ, Liao CF, Chang CP, Pu HF, et al . The non-genomic effects on Na⁺/H⁺ -exchange 1 by progesterone and 20 alphahydroxyprogesterone in human T cells. J. Cell Physiol 2007; 211(2): 544-50.
4. Crowther M, Brown NJ, Bishop ET, Lewis CE. Microenvironmental influence on macrophage regulation and angiogenesis in wounds and malignant tumors. J Leukoc Biol 2001; 70: 478-490.
5. Felipe JJ. Água: vida-saúde-doença-envelhecimento-câncer: Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Biomolecular e Nutrigenômica. www.medicinabiomolecular.com.br.Fevereiro de 2008.
6. Felipe, JJ. Câncer e Acetazolamida: inibe a proliferação celular maligna, aumenta a apoptose, inibe a neoangiogênese e diminui a invasão tumoral e as metástases. Revista Eletrônica da Associação Brasileira de

- Medicina Biomolecular e Nutrigenômica. www.medicina-biomolecular.com.br Janeiro de 2007.
7. Gatenby R.A., Gawlinski E.T., Tangen C.M., Flanigan R.C., Crawford E.D., The possible role of postoperative azotemia in enhanced survival of patients with metastatic renal cancer after cytoreductive nephrectomy, *Cancer Res* 2002; 62: 5218-5222.
 8. Goldfeder A, Theoretical basis for the acidotic treatment of neoplasia, *Am. J. Surg* 1933; 19: 307-312.
 9. Harguindey S., Kolbeck R.C., Bransome E.D. Jr., Ureterosigmoidostomy and cancer: new observations, *Ann. Int. Med* 1975; 83: 833.
 10. Harguindey S., Pedraz J.L., Cañero R.G., Diego J. P., Cragoe E.J. Jr., Hydrogen ion-dependent oncogenesis and parallel new avenues to cancer prevention and treatment using a H⁺-mediated unifying approach: pH-related and pH-unrelated mechanisms, *Crit. Rev. Oncog* 1995; 6 (1) 1-33.
 11. Johnson JD; Epel D; Intracellular pH and activation of sea urchin eggs after fertilization. *Nature* 1976; 19:661-4.
 12. Lardner A. The effect of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 522-530.
 13. Meyer W, Cancer-Its Origin, Its Development and Its Self-Perpetuation – The Therapy of Operable and Inoperable Cancer in the Light of a Systemic Conception of Malignancy, Paul B. Hoeber Inc, New York, 1931.
 14. Moolenaar WH. Effects of growth factors on intracellular pH regulation. *Biochem Soc Symp* 1985; 50: 205-20.
 15. Mori K., Inhibition of experimental production of liver cancer by addition of acetic acid to the diet, *Gann* 1953; 44: 429-434.
 16. Murakami T, Shibuya I., Ise T, Chen Z.S., et al . Elevated expression of vacuolar proton pump genes and cellular pH in cisplatin resistance, *Int. J. Cancer* 2001; 93 (6) 869-874.
 17. Perez-Sala I; Escobar DC; Mollinedo F. Intracellular alkalinization suppresses lovastatin-induced apoptosis in HL-60 cells through the inactivation of a pH-dependent endonuclease. *Br J Cancer* Feb 1999; 79(5-6): 793-801.
 18. Reshkin S.J., Bellizzi A., Caldeira S., et al . Na⁺/H⁺-exchanger-dependent intracellular alkalinization is an early event in malignant transformation and plays an essential role in the development of subsequent transformation-associated phenotypes, *FASEB J* 2000; 14: 2185-2197.
 19. Selawry O.S., Swchartz M.R., Growth inhibition of sarcoma 180 by lactic acid, *Proc. Am. Soc. Cancer Res* 1963; 4: 61.
 20. Soulinna E-M., Buchsbaum R.N., Racker E., the effect of flavonoids on aerobic glycolysis and growth of tumor cells, *Cancer Res* 1975; 35 1865-1872.
 21. Sparks R.L., Pool T.B., Smith N.K.R., Cameron I.L., Effects of amiloride on tumor growth and intracellular element content of tumor cells in vivo, *Cancer Res* 1983; 43: 73-77.
 22. Tannock IF; Rotin D. Acid pH in tumors and its potential for therapeutic exploitation. *Cancer Res* 1989; 49(16): 4373-84.
 23. Terradez P, Asensi M., M.C. Lasso de la Vega, Puertes I.R., Viña J., Estrela J.M., Depletion of tumor glutathione in vivo by buthionine sulphoximine: modulation by the rate of cellular proliferation and inhibition of cancer growth, *Biochem. J* 1993; 293: 477-483.
 24. Thangaraju, M; Sharma, K; Liu, D; Shen, S.H; Srikant, C.B. Interdependent regulation of intracellular acidification and SHP-1 in apoptosis. *Cancer Research* 1999; 59: 1649-1654.
 25. Torigoe T, Izumi H., Ise T, Murakami T, Uramoto H., et al. Vacuolar H⁺-ATPase: functional mechanisms and potential as a target for cancer chemotherapy, anti-cancer *Drugs* 2002; 13: 237-243.
 26. Vermeulen, ME; Gamberale, R; Trevani, AS; Martínez, D. Ceballos, A; Sabatte, J; Giordano, M; Geffner, JR. The impact of extracellular acidosis on dendritic cell function. *Critical Reviews in Immunology* 2004; 24(5): 363-383.
 27. Vogt B., Frey FJ., Inhibition of angiogenesis in Kaposi's sarcoma by captopril, *Lancet* 1997; 349: 1148;.
 28. Wiggins, PM. Intracellular pH and the structure of cell water. *J. Theor. Biol* 1972; 37: 363-371.
 29. Yamagata M; Tannock IF. The chronic administration of drugs that inhibit the regulation of intracellular pH: in vitro and anti-tumours effects. *Br J Cancer* 1996; 73(11): 1328-34.
 30. Zavadova Z; Zavada J. Carbonic anhydrase IX (CA IX) mediates tumor cell interactions with microenvironment. *Oncol Rep* 2005; 13(5): 977-82.

Submetido em 04/11/2009.

Aprovado para publicação em 10/06/2010.