

Impacto do processo autofágico no tratamento antitumoral em gestantes
Impact of the autophagic process on antitumor treatment in pregnant women
Impacto del proceso autofágico en el tratamiento antitumoral en mujeres embarazadas

Recebido: 04/05/2021 | Revisado: 03/06/2021 | Aceito: 15/06/2021 | Publicado: 15/06/2021

Hyan Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-846X>

Centro Univesitario Unifacid, Brasil

E-mail: hyanribeiro16@outlook.com

Lisanca Queiroz Cavalcante Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-0335>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: lisanca_queiroz@hotmail.com

Mateus Sena Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9000-9217>

Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: matheus.lira123@hotmail.com

João Pedro Tavares de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-1812>

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: Jpto30@hotmail.com

Luciana Alencar Fialho Bringel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6004-5727>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: luciana_bringel@hotmail.com

José Chagas Pinheiro Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6626-6122>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: jose.cpneto@hotmail.com

Camila Cristina da Silva Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1268-9354>

Centro Univesitario Unifacid, Brasil

E-mail: camilacristinasilva@hotmail.com.br

Victor Alexandre Cardoso Salazar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-9045>

Centro Univesitario Unifacid, Brasil

E-mail: alexandre0795@gmail.com

Rayssa Hellen Ferreira Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0322-4064>

Universidade Federal de Brasília, Brasil

E-mail: rayssahfc@gmail.com

Hillary Marques Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1064-0418>

Centro Univesitario Unifacid, Brasil

E-mail: hillarymarques9@gmail.com

Ivanira Vieira Loiola Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1877-1885>

Centro Univesitario Unifacid, Brasil

E-mail: ivanirafarma@gmail.com

Gerson Tavares Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6285-404X>

Centro Univesitario Uninassau, Brasil

E-mail: gersonpessoa@hotmail.com

Resumo

O corpo da mulher está passando por grandes mudanças durante a gravidez fisiologicamente e psicologicamente. O presente trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão sistemática sobre o impacto do processo autofágico no tratamento antitumoral em mulheres grávidas e como objetivos específicos: analisar a regulação da autofagia em câncer de mama pós-gestacional; descrever o acompanhamento do pré-natal gestacional. Autofagia é classicamente descrita como sendo induzida por privação de nutrientes e oxigênio. Porém, outros sinais pró-autofágicos estão bem caracterizados: a presença de organelas ou proteínas danificadas e proteínas de longa vida; a presença

de toxinas extracelulares; e compostos citotóxicos. O presente trabalho, contudo, ressalta que, apesar da morte celular ser maior em células com o fluxo autofágico comprometido, as mesmas apresentam efeitos “colaterais” na gravidez, preocupantes que podem levar a polarização das células para o perfil mesenquimal de células tronco tumorais, envolvidas com a maior agressividade do tumor.

Palavras-chave: Gravidez; Câncer; Autofágico; Tratamento.

Abstract

The woman's body is undergoing major changes during pregnancy both physiologically and psychologically. The present work has as general objective to carry out a systematic review on the impact of the autophagic process in the antitumor treatment in pregnant women and as specific objectives: to analyze the regulation of autophagy in post-gestational breast cancer; describe the monitoring of gestational prenatal care. Autophagy is classically described as being induced by deprivation of nutrients and oxygen. However, other pro-autophagic signs are well characterized: the presence of damaged organelles or proteins and long-lived proteins; the presence of extracellular toxins; and cytotoxic compounds. The present study, however, points out that, although cell death is greater in cells with impaired autophagic flow, they have “side effects” in pregnancy, which can cause cell polarization to the mesenchymal profile of tumor stem cells, involved with the greater aggressiveness of the tumor.

Keywords: Pregnancy; Cancer; Autophagic; Treatment.

Resumen

El cuerpo de la mujer está experimentando cambios importantes durante el embarazo, tanto fisiológica como psicológicamente. El presente trabajo tiene como objetivo general realizar una revisión sistemática sobre el impacto del proceso autofágico en el tratamiento antitumoral en gestantes y como objetivos específicos: analizar la regulación de la autofagia en el cáncer de mama posgestacional; describir el seguimiento de la atención prenatal gestacional. La autofagia se describe clásicamente como inducida por la privación de nutrientes y oxígeno. Sin embargo, otros signos pro-autofágicos están bien caracterizados: la presencia de orgánulos o proteínas dañados y proteínas de larga vida; la presencia de toxinas extracelulares; y compuestos citotóxicos.

El presente estudio, sin embargo, señala que, si bien la muerte celular es mayor en las células con flujo autofágico alterado, estas tienen “efectos secundarios” en el embarazo, que pueden causar polarización celular al perfil mesenquimatoso de las células madre tumorales, involucradas con la mayor agresividad. del tumor.

Palabras clave: Embarazo; Cáncer; Autofágico; Tratamiento.

Introdução

A principal causa de morte em mulheres em idade fértil é o câncer (Garofalo et al., 2016). No entanto, o câncer na gravidez é um evento raro, ocorrendo em aproximadamente 0,001% dos casos anualmente e representando 0,07% a 0,1% dos tumores malignos (Hepner et al., 2019). Os cânceres mais comuns relacionados à gravidez são câncer de mama, câncer cervical, linfomas, leucemias, câncer cervical e de ovário e melanoma (Garofalo et al., 2016).

Esses tumores também correspondem às localizações mais comuns em mulheres não grávidas de idade semelhante (Hepner et al., 2019). O maior desafio do câncer na gravidez é o diagnóstico precoce. Mudanças durante a gravidez podem se sobrepor e mascarar os sinais e sintomas do câncer (Lu et al., 2017).

Não há evidências convincentes de que a gravidez afeta negativamente o prognóstico ou o tratamento do câncer materno (Garofalo et al., 2016). O estudo de Sato et al. (2019) observou que as alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez podem, de alguma forma, afetar um tumor maligno. Um exemplo é que o número de células de defesa envolvidas na imunidade humoral diminui durante a gravidez. Porque no segundo e terceiro trimestres, a atividade antitumoral (por Th1) é inibida e o crescimento do tumor (por Th2) é estimulado conforme o equilíbrio Th1 / Th2 é significativamente reduzido durante a gravidez. No entanto, o estudo concluiu que os efeitos da redução da imunidade anticâncer na gravidez foram leves e não afetaram o prognóstico.

A escolha do tratamento é mais frequentemente difícil de realizar porque o prognóstico da mãe ou do feto pode estar em risco (Sato et al., 2019). Além disso, essa

escolha é diretamente influenciada pela idade gestacional, o estágio do câncer na mãe e a possibilidade de interrupção da gravidez (Hepner et al., 2019).

É importante usar o tratamento mais eficaz para a mãe e menos tóxico para o feto, mas também pesar os benefícios e riscos (Wala et al., 2016). De acordo com os estudos citados, as principais opções de tratamento durante a gravidez são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A principal barreira ao tratamento é o equilíbrio entre a intervenção imediata na indicação materna e o retardo da terapia na indicação fetal (Garofalo et al., 2016). A quimioterapia administrada no primeiro trimestre da gravidez, especialmente durante o período de organogênese, aumenta o risco de desenvolver teratogênese no feto. Portanto, seria melhor administrá-lo após o primeiro trimestre da gravidez (Cordeiro, C. N.; Gemignani, M. L, 2017).

Nesse contexto o processo autofágico possui um papel dinâmico e dualístico na progressão do câncer, dependendo do seu estágio de desenvolvimento. Nos estágios iniciais, a autofagia tem um papel supressor de tumores pela remoção de organelas e proteínas defeituosas que tenham capacidade de alterar o metabolismo celular. Já em tumores bem estabelecidos, a autofagia se relaciona fortemente com a sobrevivência das células tumorais no microambiente adverso no qual se encontram, bem como com a manutenção de um estado metabólico acelerado.

Autofagia é um processo celular fisiológico para degradação e reciclagem de componentes do citosol e organelas celulares danificadas, para manutenção da homeostase celular em condições adversas como privação de nutrientes, presença de patógenos e toxinas. Porém, quando o processo ultrapassa um determinado limiar pode levar ao processo de morte autofágica ou morte celular programado tipo II. E este parece ser o mecanismo de ação de algumas drogas utilizadas na prática clínica oncogênica, como a temozolomida e a rapamicina (Gibson, 2018).

No que tange à homeostase celular, o processo autofágico tem papel importante na regulação do metabolismo de lipídios e no controle da qualidade de componentes celulares, atuando na reciclagem de organelas com função comprometida e na degradação de agregados proteicos. A microautofagia consiste na captura direta de componentes citoplasmáticos pelo lisossomo (mamíferos) ou vacúolo (plantas e fungos). Nesse processo, a membrana lisossomal/vacuolar sofre invaginação,

diferenciando-se em um tubo autofágico contendo porções do citosol. Formam-se então vesículas no lúmen lisossomal (Li *et al.*, 2016).

A homeostase e a rápida adaptação às mudanças ambientais são essenciais para a saúde e sobrevivência do corpo. Autofagia, um processo de "autoalimentação" que limpa os resíduos intracelulares, alivia o estresse celular e mantém os processos pró-carcinogênicos sob controle. Essas funções supressoras da autofagia são bem conhecidas. Embora muitas pesquisas anteriores tenham se concentrado na natureza autonômica da célula autofágica, tornou-se claro que a supressão do tumor dependente da autofagia também é realizada por meio da regulação negativa da inflamação crônica promotora do tumor e / ou do aumento da imunidade antitumoral. (Zhong *et al.*, 2016).

Apesar de câncer durante a gravidez ser pouco comum, quando ele ocorre é de enorme preocupação, já que seu tratamento durante a gestação pode prejudicar o desenvolvimento fetal e a saúde do neonato. Ademais, os efeitos prejudiciais do câncer materno podem incluir desnutrição, hipóxia, inflamação crônica ou efeitos teratogênicos no feto decorrentes do tratamento. Logo, o câncer na gestação impõe desafios aos profissionais e às mães e famílias que passam por essa situação (Lu *et al.*, 2017).

Existem fortes evidências de que a autofagia nas células da placenta diminui durante a gravidez, contribuindo para o "envelhecimento" progressivo da placenta, necessário para a indução normal do parto. Autofagia aumentada em células trofoblásticas tem sido demonstrada em casos de aborto espontâneo e em doenças que afetam a função placentária, como diabetes ou doença hipertensiva da gravidez, com ou sem restrição de crescimento fetal, sugerindo, nessas doenças, maior sobrevivência de trofoblastos patológicos. e células da placenta. Parece que o aumento da atividade autofágica também está associado à involução do útero no pós-parto, que conseqüentemente leva à preservação das células miometriais "danificadas" durante o trabalho de parto (Moutinho, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo geral realizar uma revisão sistemática sobre o impacto do processo autofágico no tratamento antitumoral em mulheres grávidas e como objetivos específicos: analisar a regulação da autofagia em câncer de mama pós-gestacional; descrever o acompanhamento do pré-natal gestacional.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de meta-análise realizada por meio de busca nas bases de dados: Lilacs, Google Acadêmico e Pubmed. A escolha dos artigos foi realizada após a leitura do título, resumo, e pôr fim a leitura na íntegra. A etapa da revisão bibliográfica deste estudo indica que o conceito chave que compõem o cerne do trabalho diz respeito à identificação do que seja, em termos sociológicos e legais.

As palavras chaves utilizadas para a busca nos bancos de dados seguiram a descrição dos termos DeCs (Descritores em Saúde) no idioma português de inglês respectivamente: Gravidez (Pregnancy), Câncer (Cancer), Autofágico (Autophagic), Tratamento (Treatment).

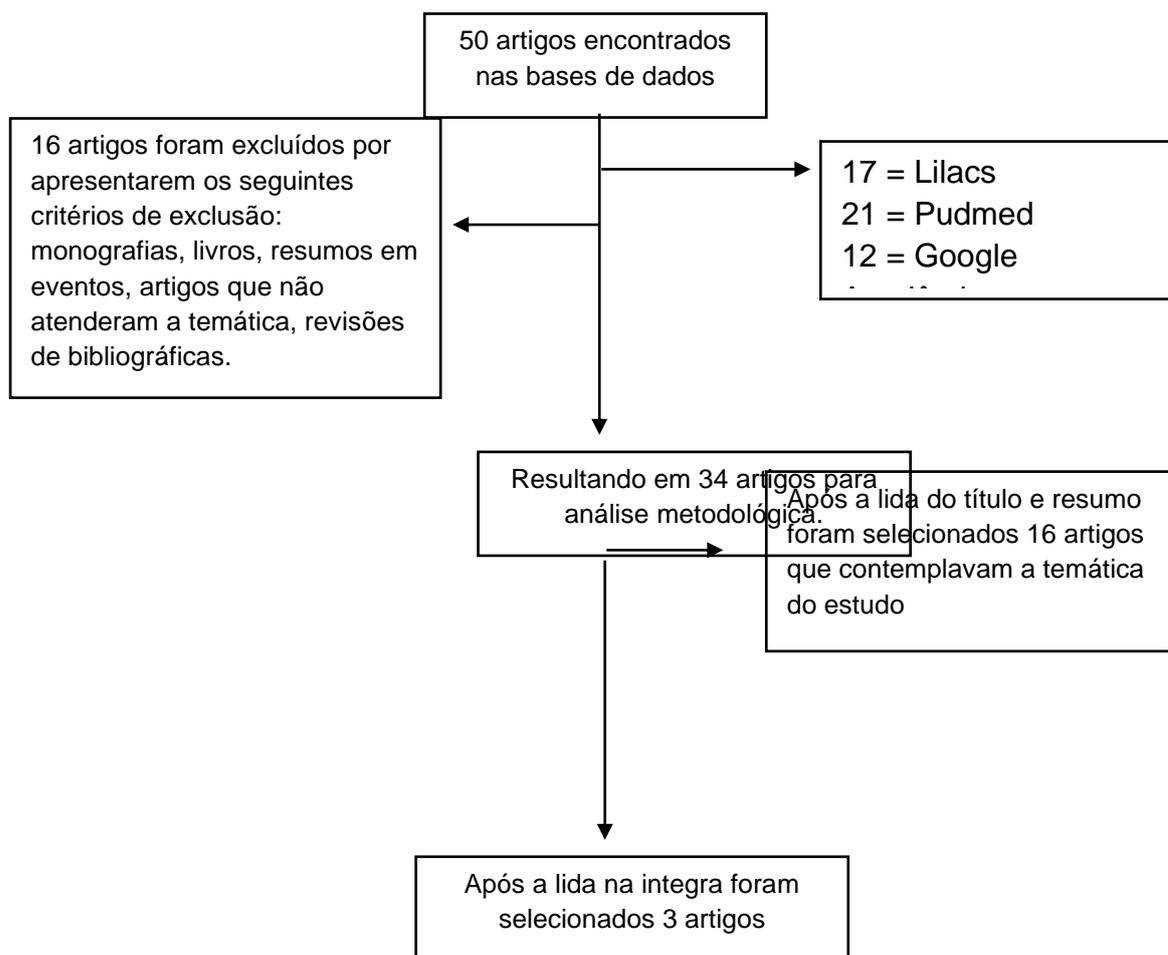
Os critérios de exclusão foram monografias, livros, resumos em eventos, artigos que não atenderam a temática, revisões bibliográficas ou sistemáticas e artigos duplicados.

Adotou-se como critérios de inclusão artigos de ensaios clínicos, randomizados, e estudos de casos, artigos publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020), que tivessem os descritores pesquisados no título e/ou no resumo e artigos publicados na íntegra.

Meta-Análise

As análises estratégia foi realizada com auxílio do programa SPSS para Windows 10, para leitura e entendido para contemplar a temática do artigo, para o cálculo da probabilidade foi seguido o resultado obtido conforme fluxograma

Fluxograma 1. Análise de dados



Resultados e Discussão

De acordo com as estratégias de busca foram encontradas um total de 168 artigos nas bases de dados selecionadas para a busca, sendo 21 artigos na base de dados Pubmed, 17 na base de dados Lilacs e 12 na base de dados Google Acadêmico.

| AUTOR/ANO | TÍTULO | AMOSTRA | CONCLUSÃO |
|------------------------|-------------------------------------|--|--|
| Zhai et al., (2016) | Inibição da autofagia e crescimento | Ensaio vivo avaliando a interação entre os mecanismos de | A autofagia parece ter um papel central na Biologia de GBMs, |

| | | | |
|------------------------|--|--|---|
| | tumoral no câncer de cólon pelo miR-502 na Gestação | proliferação e morte celular avaliados aqui in vitro. | |
| Balmain et al., (2016) | Quantas mutações são necessárias para a tumor gênese? implicações de câncer na Gestação | Em um determinado paciente, a distinção entre formas esporádicas e familiares de câncer pode ser realizada em amostras de sangue para verificação de mutações chamadas de germinativas, que existem em todas as células de seu organismo, ou apenas nas células do tecido anormal que adquiram a mutação, chamada neste último caso de somática. | Não apenas identificamos grupos de risco para câncer, como, traçando o perfil genético de um determinado tumor, podemos classificá-lo e delinear diferentes estratégias de tratamento. Assim, o câncer de mama pode ser dividido em subtipos com base nas características moleculares de suas células. Cada um destes subtipos tem propriedades diferentes, comportamento clínico diferente e características de sobrevida diferentes |
| Betin et al., (2017) | A autofagia facilita a remoção de organelas durante a diferenciação de eritroblastos humanos: evidências de um papel dos paralogos ATG4 durante o autofagossomo maturação. | As amostras foram diluídas 1: 1 com solução salina equilibrada de Hanks (HBSS, H6648) e colocadas em camadas sobre Histopaque-1077 (H8889). As PBMCs foram colhidas, lavadas com HBSS e os glóbulos vermelhos foram lisados (cloreto de amônio 150 mM, K ₂ EDTA.2H ₂ O 1 mM de K ₂ EDTA.2H ₂ O, | Nós caracterizamos a eliminação progressiva de organelas durante a diferenciação de células eritróides humanas in vitro, e estudamos a influência da autofagia nesse processo. Para nosso conhecimento, esta é a primeira análise morfométrica abrangente da remodelação citoplasmática na |

| | | | |
|-------------------------|-------------------------------------|--|---|
| | | bicarbonato de potássio 10 mM, pH 7,5). | diferenciação de células eritróides humanas. como a autofagia foi subsequentemente estimulada para controlar os níveis, concluímos que apenas a supressão limitada da biogênese do autofagossomo havia sido alcançada. |
| Costa et al., (2018) | Perfil e conhecimento das gestantes | Encontrou-se relação estatística significativa entre a idade da menarca e a idade da sexarca, bem como entre o número de parceiros sexuais e a sua idade | Concluiu-se que as gestantes possuem peculiaridades que devem ser destacadas no momento das consultas de pré-natal. Com base no conhecimento do perfil dessas gestantes, os profissionais de saúde podem repensar as ações direcionadas para essa população-alvo, em especial na realização de atividades educativas que auxiliem o desenvolvimento de uma gestação saudável. |

Fonte: Autoria Própria, 2021.

Segundo Costa et al., (2018), o corpo da mulher está passando por grandes mudanças durante a gravidez fisiologicamente e psicologicamente. Fisiologicamente, algumas das mudanças mais dramáticas são o aumento do peso do útero de 30-60 g a 1100 g, um aumento de 40-50% no volume sanguíneo circulante, uma queda no hematócrito e pressão arterial, um aumento de intravascular volume de fluido para uma média de 4600 ml, e um aumento de 50% nas taxas de filtração glomerular do sistema

renal. Psicologicamente, a gravidez é vista por alguns como uma crise matricial - um ponto de viragem na vida da mulher, cujo impacto são mudanças psicológicas notáveis enquanto ela está grávida.

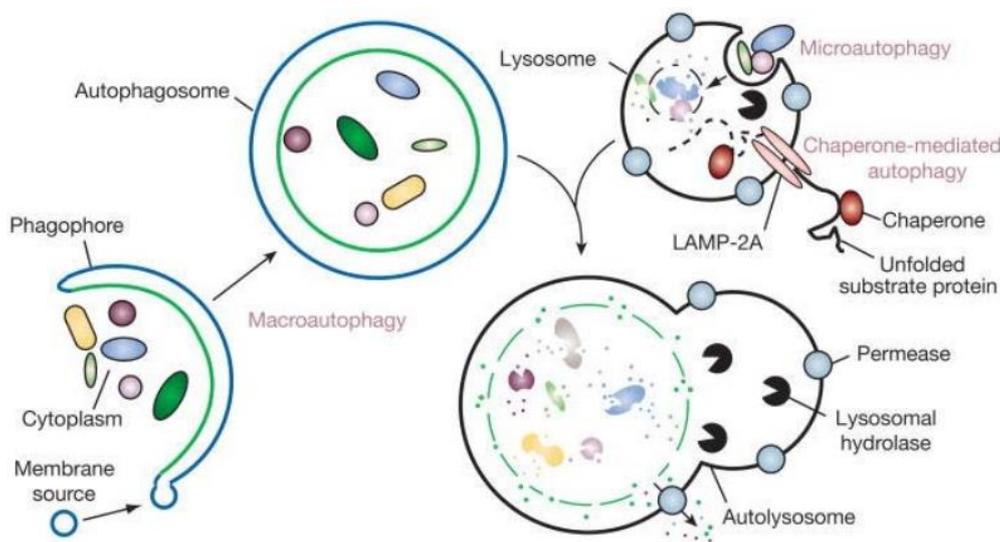
Perante isso Costa et al., (2018), ainda relata que a maioria das mulheres experimenta um aumento na ansiedade, tensão, depressão e ambivalência durante a gravidez. Um maior grau de dependência pode se tornar evidente; no entanto, as reações à gravidez são muito individuais. Às vezes, há uma incapacidade de tomar decisões, ou pode haver uma inconsistência de reação às atividades diárias normais.

No estudo de Zhai et al., (2016), o mesmo tenta determinar se a autofagia contribui e pode, portanto, ser manipulada para melhorar a diferenciação eritróide ex vivo humana. Descobrimos que a autofagia é realmente funcional durante a eritropoiese humana e que a redução de sua eficiência usando construções ATG4 negativas dominantes altera profundamente a via de depuração organelar nas células eritróides humanas tardias.

Apesar disso, Betin et al., (2017), relata que apenas pequenas alterações nos perfis de diferenciação são observadas. Nossa abordagem também revelou um possível papel das proteínas ATG4 na maturação dos autofagossomos de mamíferos, porque as células eritróides que expressam ATG4 negativo dominante acumulam autofagossomos e anfifomos aumentados que contêm restos de organelas não degradados.

Ainda de nos estudo de Betin et al., (2017), para examinar mais detalhadamente os compartimentos da membrana na diferenciação de células eritróides humanas que expressam mutantes de cisteína ATG4, também comparamos os números e a ocupação citoplasmática de fossas endocíticas, MVBs, anfifomos e lisossomos.

Segundo Zhai et al., (2016), realta que o mecanismo é disparado quando um sinal indutor de autofagia (dito pró autofágico) é percebido pela célula, tanto fisiologicamente quanto em contextos patológicos. Autofagia é classicamente descrita como sendo induzida por privação de nutrientes e oxigênio. Porém, outros sinais pró-autofágicos estão bem caracterizados: a presença de organelas ou proteínas danificadas e proteínas de longa vida; a presença de toxinas extracelulares; e compostos citotóxicos. Dessa maneira, a autofagia está envolvida em diversos processos fisiológicos ou patológicos, tais como desenvolvimento e manutenção da homeostase do organismo, diferenciação celular, neurodegeneração, infecção e câncer.

Figura 1. Tipos de autofagia Celular

Fonte: Betin et al., (2017)

Betin et al., (2017), afirma que existem três tipos de autofagia: a macroautofagia, a microautofagia e a autofagia mediada por chaperonas, na microautofagia, ocorre o englobamento de componentes celulares diretamente pelos lisossomos das células, por invaginação, protusão e/ou septação da membrana do lisossomo, seguido da degradação dos mesmos e utilização dos produtos da autofagia pela célula.

No estudo de Zhai et al., (2016), o funcionamento normal de uma célula requer tanto a síntese de novas proteínas quanto a degradação de proteínas e organelas defeituosas e/ou de proteínas de vida longa. A presença de proteínas danificadas (mal-dobradas ou truncadas, principalmente), pode levar à agregação e acúmulo das mesmas, causando o chamado Estresse do Retículo Endoplasmático, que culmina com a liberação de cálcio do retículo para o citoplasma.

Ainda em seu estudo Zhai et al., (2016), afirma que este processo pode levar à injúria celular, com estresse metabólico, acúmulo de radicais livres e de outros produtos intracelulares citotóxicos. Para degradação protéica todas as células eucarióticas possuem dois mecanismos principais: o sistema ubiquitinaproteassomo e a autofagia. Assim, o processo autofágico exerce um papel bastante importante na manutenção da

homeostase celular fisiológica, exercendo um papel de controle de qualidade dos componentes celulares.

Por outro lado, autofagia como um processo antitumoral endógeno vem sendo demonstrado há mais de uma década. Liang e col demonstraram, em 1999, a deleção monoalélica de *bec-1* em 40-75% dos tumores de mama e ovário humanos, sendo expressa em níveis reduzidos em células de linhagens e em amostras primárias destes tumores, mas expressa em altos níveis no epitélio normal de mama.

No estudo de Balmain et al., (2016), que pela primeira vez demonstrou claramente o papel indispensável de *bec-1* no processo autofágico, a promoção da autofagia em células da linhagem de câncer de mama humano MCF7 inibiu a proliferação celular e a clonogenicidade *in vitro*, bem como a tumorigênese *in vivo* em camundongos nude.

Betin et al., (2017), afirma que nas etapas iniciais do processo carcinogênico, quando a proliferação celular e a formação do microambiente tumoral têm papel fundamental, o processo autofágico parece atuar como um mecanismo de supressão tumoral, por reduzir proteínas e organelas celulares (especialmente mitocôndrias, através da chamada mitofagia) e, assim, os substratos estruturais e energéticos para a proliferação celular.

Além disso de acordo com Balmain et al., (2016), a autofagia poderia degradar toxinas e outros agentes citotóxicos intracelulares potencialmente oncogênicos e, assim, atuar como um mecanismo quimiopreventivo. Por outro lado, células de tumores sólidos sofrem um estresse metabólico ao longo do processo de promoção tumoral, uma vez que a taxa de proliferação celular e do crescimento do volume da massa tumoral não é acompanhado pelo aumento relativo dos vasos sanguíneos que abastecem as células tumorais com nutrientes e oxigênio.

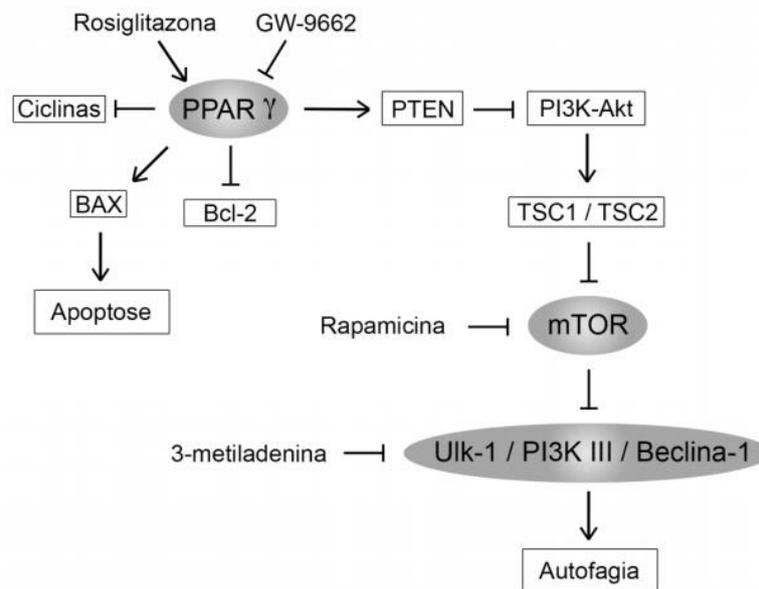
A indução de autofagia em tumores *in vivo* por agentes citotóxicos também vem sendo descrita, em modelos animais de tipos tumorais distintos e, assim como descrito acima, com resultados variados. Zhai et al., (2016), afirma que em um trabalho pioneiro utilizando um modelo de tumor epitelial subcutâneo, caracterizaram a dinâmica da autofagia e seu papel na tumorigênese.

No estudo de Betin et al., (2017), quanto à morte celular resultados obtidos são semelhantes aos já encontrados na literatura. A ativação de PPAR γ causa diminuição na

viabilidade celular do câncer de mama gestacional, aumentando o número de células apoptóticas. O efeito contrário é produzido por GW-9662. A indução autofágica promovida pela Rapamicina não mostra acréscimo ou decréscimo de viabilidade, ao passo que a inibição da autofagia por 3-MA é responsável por maior número de células apoptóticas, (máximo observado de 40% das células apoptóticas).

Segundo Betin et al., (2017), no entanto, a via de sinalização pela qual essa mesma molécula é capaz de alterar a expressão de PPAR γ celular, permanece não identificada. Combinados, nossos dados sugerem a interação e controle das vias pelo modelo proposto na Fluxograma 2.

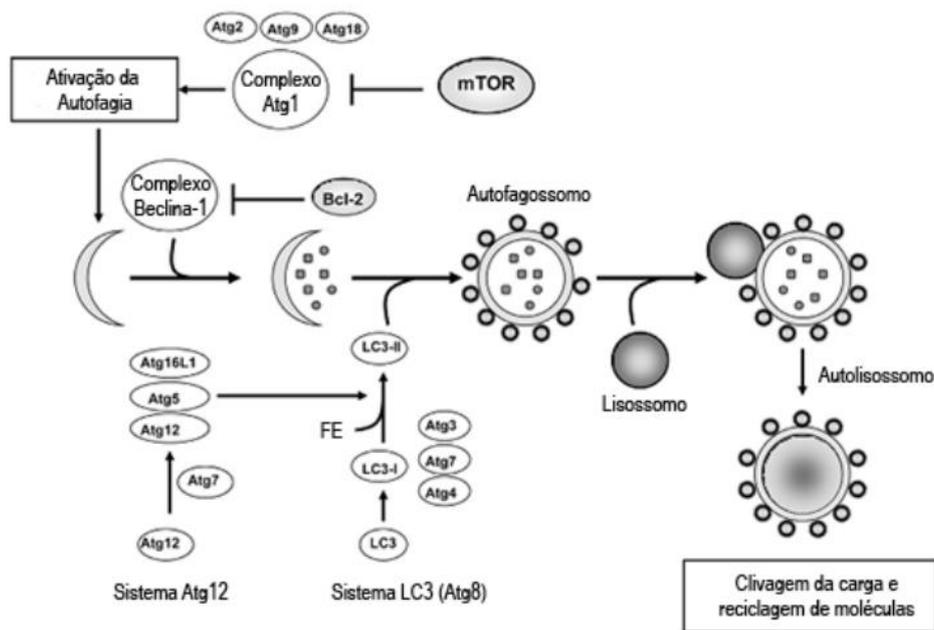
Fluxograma 2. Interação das vias de ativação/inibição de PPAR γ e da via autofágica.



Fonte: Betin et al., (2017)

Segundo Costa et al., (2018), o câncer de mama na gestação, a autofagia possui um papel dualístico, funcionando tanto como supressora de tumores, quanto como um fator de sobrevivência do mesmo. Na supressão tumoral, a autofagia atua na remoção de proteínas e organelas danificadas, reduzindo a probabilidade de condições de estresse celular, como a produção excessiva de ROS pelas mitocôndrias (Figura 2).

Figura 2. Remoção e degradação de material intracelular por autofagia.



Fonte: Costa et al, (2018)

De acordo com Balmain et al, (2016), eventos de inflamação crônica também são impedidos, via remoção por autofagia de complexos ativos do inflamassoma. O papel da autofagia como fator de sobrevivência do tumor está relacionado principalmente à tolerância ao estresse excessivo, fator habitual em células com metabolismo alterado, como as de câncer de mama na gestação.

Conclusão

As mulheres grávidas são mais susceptíveis ao corrimento, devido aos níveis elevados de estrogênios e a baixa imunidade, entre outras. As infecções vaginais constituem um dos mais frequentes problemas do ambulatório de ginecologia e, portanto, reconhecer os agentes envolvidos é de grande interesse na seleção da conduta adequada.

O controle da autofagia no câncer de mama em grávidas se consolida, mais uma vez, como fator fundamental na sobrevivência do tumor. Diversos dados não clínicos mostram que tanto sua inibição quanto indução possuem potencial significativo a serem aplicadas na clínica. O presente trabalho, contudo, ressalta que, apesar da morte celular ser maior em células com o fluxo autofágico comprometido, as mesmas apresentam

efeitos “colaterais” na gravidez, preocupantes que podem levar a polarização das células para o perfil mesenquimal de células tronco tumorais, envolvidas com a maior agressividade do tumor.

Referências

Balmain, A. et al 2016. **Quantas mutações são necessárias para a tumorigênese? Implicações de câncer de mama gestacional.** *Molecular Carcinogenesis*, v. 7, n. 3, p. 139–146, 2016.

Betin, V. M. S. et al 2017. **A autofagia facilita a remoção de organelas durante a diferenciação de eritroblastos humanos: evidências de um papel dos paralogs ATG4 durante o autofagossomo maturação.** *Autophagy*, v. 9, n. 6, p. 881–93, 1 jun. 2017.

Cordeiro, C. N.; Gemignani, M. L 2017. Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. **The Breast Journal**, v.23, n. 2, p. 200–205, 2017.

Costa, R. C. et al 2018. Perfil e conhecimento das gestantes. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 131-140, 2018.

Garofalo, S. et al 2016. Perinatal outcome in pregnant women with cancer: are there any effects of chemotherapy? **European Journal of Cancer Care**, v. 26, n. 6, p. 1–7, 2016.

Gibson, S. B. 2018. **Investigating the role of reactive oxygen species in regulating autophagy.** *Methods in enzymology*, v. 528, p. 217–35, jan. 2018.

Hepner, A. et al 2019. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 10, n. 1, p. 28-34, 2019.

Li, H. et al 2016. **Inhibition of autophagy enhances apoptosis induced by the PI3K/AKT/mTor inhibitor NVP-BEZ235 in renal cell carcinoma cells.** *Cell biochemistry and function*, v. 31, n. 5, p. 427–33, jul. 2016.

Lu, D. et al 2017. Maternal Cancer During Pregnancy and Risks of Stillbirth and Infant Mortality. **Journal of Clinical Oncology**. v. 35, n. 14, p. 1522-1529, 2017.

Moutinho, J.A.F 2016. Autophagy in obstetrics and gynecology. **Acta Obstet Ginecol Port** 2016;10(4):278-279.

Sato, K. et al 2019. Treatment of oral cancers during pregnancy: a case-based discussion. **Journal of Otolaryngology**, v.48, n.9, p. 1-7, 2019.

Wala, A. et al 2016. Selective and mechanistic sources of recurrent rearrangements across the cancer genome. **European Molecular Biology Laboratory**, 14. 2016.

Zhai, H. et al 2016. **Inibição da autofagia e crescimento tumoral no câncer de cólon pelo miR-502.** *Oncogene*, v. 32, n. 12, p. 1570–9, 21 mar. 2016.

Zhong,Z. *et al.*,2016. Autophagy, Inflammation, and Immunity: A Troika Governing Cancer and Its Treatment. **Elsevier Inc. Cell** 166, July 14, 2016.

.