

## Estudo dos Linfócitos do Sangue Periférico de Pacientes com Carcinoma de Colo do Útero Submetidas à Quimioterapia Neoadjuvante

Tese de Doutorado, apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – em 27/06/97

Autor: Heitor Ricardo Cosiski Marana

Orientador: Prof. Dr. Jurandyr Moreira da Andrade

As pacientes com carcinoma avançado apresentam uma diminuição da atividade citotóxica das células NK. As modificações nos parâmetros da imunidade não foram ainda estudadas em pacientes submetidas à quimioterapia (QT). Neste trabalho foram incluídas 24 pacientes com carcinoma avançado do colo do útero, submetidas a quimioterapia neoadjuvante. O esquema de tratamento utilizado foi: cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>/ciclo) e bleomicina (15 mg/ciclo), repetidos a cada 28 dias. Avaliamos o número e a atividade lítica das células NK, as subpopulações de linfócitos T, a capacidade proliferativa induzida pela fito-hemaglutinina (PHA) e a produção de interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), pelas células mononucleares do sangue periférico (PBMC), antes e após a QT neoadjuvante. A IL-12 aumenta a atividade das células NK quando adicionada à cultura de PBMC, e este parâmetro também foi analisado. Embora o número de células NK fosse pouco superior no período pré-QT ( $p < 0,008$ ), no grupo de boa resposta clínica, observamos uma marcada superioridade da atividade citotóxica dos PBMC ( $p < 0,001$ ), e dos níveis de linfócitos T CD8<sup>+</sup> ( $p < 0,0047$ ), CD8<sup>+</sup>/CD28<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ) e CD45RO ( $p < 0,029$ ), nas 13 pacientes que apresentaram boa resposta ao tratamento, quando comparadas ao grupo que apresentou má resposta (11

pacientes). A atividade lítica foi mais alta antes e após a QT, apenas no grupo de boa resposta clínica ( $p < 0,001$ ). A resposta ao estímulo proliferativo pela PHA mostrou-se superior no período pré-QT ( $p < 0,04$ ), assim como a capacidade de produção de INF- $\gamma$  no período pós-QT ( $p < 0,05$ ), nos PBMC das pacientes do grupo de boa resposta clínica. Concluímos que podemos utilizar estes achados como fator prognóstico na prática clínica: a proliferação com PHA, os níveis de células NK, CD8<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>/CD28<sup>+</sup> no período pré-QT, e produção de INF- $\gamma$  no período pós-QT, assim como a atividade citotóxica, com e sem estímulo pela IL-12, em ambos os períodos. Estes resultados sugerem que nas pacientes com má resposta clínica, as células NK apresentam menor atividade lítica por célula, e são refratárias ao estímulo pela IL-12, provavelmente como resultado da redução na expressão de receptores para IL-12, ou um defeito intracelular no mecanismo de transdução. Além disto estas observações também fornecem suporte para investigações clínicas para tratamento neoadjuvante com QT e IL-12 em pacientes com carcinoma de colo do útero.

**Palavras-Chave:** Colo do Útero, Câncer do Colo, Quimioterapia, Linfócitos.

## Efeito da Pentoxifilina Sobre a Motilidade e Concentração *In Vitro* dos Espermatozoides Humanos em Indivíduos Inférteis com Oligoastenozoospermia e Astenozoospermia

Dissertação de Mestrado, apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, em 13/02/98

Autor: Luiz Alberto Manetta

Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani

**Retrospectiva:** A motilidade espermática é um dos pré-requisitos para a obtenção da fecundação. A pentoxifilina é uma metilxantina que apresenta efeito inibidor da fosfodiesterase, com aumento nas concentrações de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), com provável incremento da motilidade

**Objetivos:** Avaliar se a adição de pentoxifilina em amostras seminais de indivíduos com oligoastenozoospermia e astenozoospermia induz elevação no percentual de espermatozoides com motilidade progressiva e na concentração espermática.

**Casuística e Metodologia:** Um total de 15 amostras seminais de indivíduos com oligoastenozoospermia e 25 amostras seminais de indivíduos com astenozoospermia foram submetidas a um gradiente descontínuo de Percoll. Ao término do mesmo, uma alíquota sofreu adição de meio GPM (Gamete Preparation Medium) puro e outra a adição de meio GPM com pentoxifilina na concentração de 1mg/ml. Foram avaliados os parâmetros concentração e motilidade progressiva nos tempos zero, trinta, sessenta e cento e vinte minutos, na Câmara de Makler.

**Resultados:** Não houve diferença em relação às

concentrações de espermatozoides em ambos os grupos estudados (controle e pentoxifilina) para os tempos zero, 30, 60 e 120 minutos, tanto nas amostras com oligoastenozoospermia e astenozoospermia. Em relação ao percentual de espermatozoides com motilidade progressiva, observamos aumento nos tempos 30, 60 e 120 minutos quando comparamos o controle com a pentoxifilina tanto nas amostras com oligoastenozoospermia e astenozoospermia. Com relação aos espermatozoides hiperativados, somente as amostras com astenozoospermia apresentaram aumento significativo quando comparando o controle à pentoxifilina.

**Conclusões:** A adição de pentoxifilina melhora o percentual de espermatozoides com motilidade progressiva nos indivíduos com oligoastenozoospermia e astenozoospermia, ao passo que somente as amostras com astenozoospermia apresentam incremento com relação aos espermatozoides hiperativados. Não há alterações das concentrações de espermatozoides após a adição da droga nas amostras seminais de ambos os grupos.

**Palavras-Chave:** Espermatozoides, Infertilidade Conjugal, Pentoxifilina, Alterações seminais, Motilidade Progressiva.