

Freqüência de Mutação no Códon 12 do Gene K-ras no Carcinoma Ductal Invasivo de Mama, Através da Técnica da Reação em Cadeia da Polimerase

Tese de Mestrado do Curso de Pós - Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, apresentada em 14/05/98

Autor: Sônia Maria Rolim Rosa Lima
Orientador: Prof. Dr. Sebastião Piato

Introdução: Na carcinogênese mamária, ao lado de outras alterações gênicas, ocorre participação de oncogenes resultantes de mutações pontuais. O produto do proto-oncogene K-ras, a proteína Ras, localiza-se na face interna da membrana citoplasmática, tendo atuação central nos sinais de transdução do ciclo celular, na chamada cascata de fosforilação, responsável pela transmissão de sinais dos receptores tirosino-quinase ao núcleo. Quando ativado por mutação pontual, o oncogene resultante passa a dar origem a proteína Ras que sofre alterações em suas propriedades bioquímicas, perdendo a sua atividade GTAase normal, tornando-se permanentemente ligada à GTP. Como decorrência a proteína Ras permanece em sua configuração ativa, enviando sinais contínuos de transdução para o crescimento e diferenciação celular. Esta clonagem persistente caracteriza a fase de iniciação da carcinogênese.

Objetivo: Avaliar a freqüência de mutação no códon 12 do gene K-ras no carcinoma ductal invasivo de mama, através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR).

Material e Metodologia: Foram analisadas 50 amostras desparafinizadas de carcinoma ductal invasivo de mama, com 8m de espessura. De cada amostra foi feita a extração do DNA com emprego da proteinase K. A

amplificação de região específica de 157 pares de base, contendo o códon 12 do gene K-ras, foi realizada através de dupla PCR modificada por Levi e colaboradores, utilizando-se *primers mismatches* e análise do fragmento de comprimento variável, obtido através de clivagem por enzima de restrição Mva I. Graças a esta tecnologia obteve-se amplificação dos segmentos de pares de base normais e portadores de mutação. A constatação da presença ou não de mutação em cada amostra amplificada foi obtida através de eletroforese em gel de agarose a 0,8%, utilizando-se marcador de peso molecular *Ladder 123* (IBCO-BRL). A documentação fotográfica dos resultados foi feita com a utilização de luz ultra-violeta transmitida, empregando-se filme Polaroid tipo 667(ASA 3000).

Resultados: Em cinco dos 50 carcinomas de mama estudados (10%), constatou-se a presença de mutação pontual no códon 12 do gene K-ras. Em todos os casos nos quais observou-se a referida mutação, as pacientes afetadas pelo carcinoma mamário encontravam-se na pós-menopausa. Em quatro dos casos o carcinoma mamário era moderadamente diferenciado (GII) e no restante era pouco diferenciado (GIII).

Palavras-chave: Oncogênese. Carcinogênese. Mama: câncer. Reação em Cadeia da Polimerase.

Valor da Histerossonografia na Avaliação da Cavidade Endometrial na Mulher com Sangramento Uterino Anormal

Tese de Mestrado em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, apresentada em 14/11/97.

Autor: Luiz Guilherme Trevisan de Albuquerque
Orientador: Prof. Dra. Ellen Elizabeth Hardy

Sangramento uterino anormal é uma das queixas mais freqüentes das mulheres que procuram atenção ginecológica. Por este motivo, observa-se a necessidade de obter-se o diagnóstico de suas causas com métodos propedêuticos de fácil execução, de alta acurácia diagnóstica e de baixo custo. Esta pesquisa comparou a acurácia diagnóstica da histerossonografia com a da ultra-sonografia e histeroscopia no diagnóstico das alterações uterinas nas mulheres com história clínica

de sangramento uterino anormal, tendo como padrão ouro a histologia. Foram examinadas 56 pacientes assistidas no Setor de Histeroscopia do CAISM/ UNICAMP e os resultados analisados, comparando a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo dos três métodos propedêuticos. A sensibilidade da histerossonografia e da histeroscopia foi de 94% e a da ultra-sonografia foi de 83%. A especificidade da histerossonografia foi de 87%, da

histeroscopia de 92% e da ultra-sonografia 76%. As diferenças entre os três métodos não foram estatisticamente significativas. Concluímos que a histerossonografia é um método de grande acurácia para diagnóstico de alterações orgânicas que causam sangramento uterino anormal, podendo ser utilizado

como método substituto da histeroscopia e complementar à ultra-sonografia para diagnóstico de alterações uterinas causadoras de sangramento uterino anormal.

Palavras-chave: Ultra-sonografia. Histeroscopia. Sangramento uterino anormal. Endométrio: investigação.

RBGO 20 (9): 542, 1998

Resumo de Tese

Estudo do Teste de Angiotensina II em Gestantes Hipertensas Crônicas na Predição da Pré-Eclâmpsia Superajuntada.

Dissertação de Mestrado da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, apresentada em 08/04/98.

Autor: Marco Aurelio Knipell Galletta
Orientador: Prof. Dr. Soubhi Kahhale

Foram realizados 69 testes de sensibilidade à angiotensina II (A-II) em 35 gestantes hipertensas crônicas com assistência pré-natal no Hospital das Clínicas da FMUSP. Criaram-se novos parâmetros da resposta pressora à A-II, a partir da regressão linear de cada um dos testes, correlacionando-se as variáveis calculadas com as observadas pelo teste clássico. Observou-se forte associação entre as variáveis criadas entre si e delas com os parâmetros do teste original, sendo as associações mais fortes com a Dose20 (dose

calculada de A-II necessária para elevar em 20 mmHg a PA diastólica de repouso) e a inclinação da curva de PA sistólica e diastólica. Tais variáveis poderão ser utilizadas no futuro com a intenção de simplificar a realização do teste, que demorou em média 1h56min para sua execução. O modelo de regressão mais adequado pareceu ser o linear, quando comparado com os outros.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Pré-natal. Angiotensina.

RBGO 20 (9): 542, 1998

Resumo de Tese

Índice Proteinúria/Creatininúria em Gestantes com Hipertensão Arterial Sistêmica

Tese de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, apresentada em 03/08/98.

Autor: José Geraldo Lopes Ramos
Orientador: Prof. Dr. Elvino Guardão Barros

Objetivos: Verificar a correlação entre o índice proteína/creatinina em amostra isolada de proteinúria de 24 horas. Medir a sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa. Estabelecer o nível da relação proteína/creatinina urinária com melhor predição para o diagnóstico de proteinúria significativa em gestantes com hipertensão arterial sistêmica.

Delimitação do Estudo: Foi realizado estudo transversal em 105 gestantes com 20 semanas de idade gestacional, ou mais, com hipertensão arterial sistêmica, atendidas na Maternidade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em que o fator de estudo é o índice proteína/creatinina, dosado em amostra aleatória de urina, e o desfecho é a medida da proteinúria de 24 horas. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. **Resultados:** O coeficiente de correlação entre a proteinúria de 24 horas e o índice proteína/creatinina urinária foi de 0,94. Não foi encontrada diferença significativa entre as medidas do índice pelos diversos

períodos do dia. Foi construída uma curva ROC através da análise da sensibilidade e especificidade do índice para o diagnóstico de proteinúria significativa (≥ 300 mg/24 horas). A especificidade e o valor preditivo positivo foram de 100% para um índice $\geq 0,8$. Os melhores valores de sensibilidade (0,96), especificidade (0,96) e valores preditivos positivo (0,96) e negativo (0,96) para o diagnóstico de proteinúria ≥ 300 mg/24 horas ocorreram quando o índice proteína/creatinina foi de 0,5 mg/mg. **Conclusão:** O índice proteína/creatinina, em amostra aleatória de urina de gestantes com hipertensão arterial, apresentou boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de proteinúria ≥ 300 mg/24 horas e uma forte correlação com a proteinúria de 24 horas. Um índice de 0,5 mg/mg apresenta uma predição de proteinúria significativa, podendo ser utilizado para o diagnóstico em gestantes com hipertensão arterial.

Palavras-chave: Hipertensão arterial na gestação. Gestação de alto-risco. Pré-natal. Proteinúria.