



## ESTUDO CLÍNICO

# O efeito dos polimorfismos genéticos do receptor adrenérgico alfa-2A (ADRA2A) na profundidade da sedação da dexmedetomidina: um estudo piloto observacional genético

Yoon Ji Choi<sup>a</sup>, Kyu Hee Park<sup>b</sup>, Ju Yeon Park<sup>c,d,\*</sup>, Won Kee Min<sup>a</sup>, Yoon Sook Lee<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Korea University Ansan Hospital, College of Medicine, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ansan, Republic of Korea

<sup>b</sup> Korea University Ansan Hospital, Department of Pediatrics, Ansan, Republic of Korea

<sup>c</sup> Daedong Hospital, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Busan, Republic of Korea

<sup>d</sup> Pusan National University Yangsan Hospital, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Yangsan, Republic of Korea

Recebido em 23 de março de 2020; aceito em 10 de abril de 2021.

### PALAVRAS-CHAVE:

Adrenérgico;  
Alfa-2;  
Dexmedetomidina;  
Polimorfismos;  
Sedação

### RESUMO:

**Introdução:** Os polimorfismos genéticos do receptor adrenérgico alfa-2A (ADRA2A), que desempenha um papel significativo na sedação, no alívio da ansiedade e na antinocicepção, particularmente na dexmedetomidina, podem diferir no grau de sedação. Este estudo teve como objetivo investigar o efeito dos polimorfismos genéticos da ADRA2A (rs11195418, rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668, rs3750625) sobre os efeitos sedativos da dexmedetomidina. **Métodos:** Um total de 131 pacientes com 50 anos ou mais de maio de 2018 a agosto de 2019 foram incluídos neste estudo. As variantes do gene ADRA2A foram avaliadas usando o ensaio TaqMan. Dexmedetomidina diluída em solução salina normal a uma concentração de 4 µg/mL foi infundida na dose de 2 µg/kg para obter sedação do procedimento (escala de sedação de Ramsay modificada 4 [mRSS 4]).

**Resultados:** Foram avaliados 131 pacientes. Os polimorfismos genéticos (rs11195418) do gene do receptor ADRA2A não demonstraram variação em nossos participantes. Os polimorfismos do gene do receptor ADRA2A (rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668 e rs3750625) não apresentaram diferenças nas doses totais de dexmedetomidina ( $p > 0,217$ ), índice bispectral em mRSS 4 ( $p > 0,620$ ) e tempo para obter mRSS 4 ( $p > 0,349$ ).

**Conclusão:** Este estudo sugeriu que os polimorfismos genéticos da ADRA2A não afetaram a eficácia sedativa da dexmedetomidina.

**Autor correspondente:**

E-mail: jewels0208@gmail.com (J.Y. Park).

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.04.005>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Introdução

A dexmedetomidina é um agonista seletivo e potente do adrenoceptor alfa-2 que é usado por suas propriedades sedativas, analgésicas e ansiolíticas. É um medicamento eficaz e seguro usado para sedar pacientes durante procedimentos de sedação, anestesia regional e sedação em unidade de terapia intensiva (UTI).<sup>1</sup> Uma vantagem considerável da sedação à base de dexmedetomidina é que os pacientes permanecem despertáveis. Com impacto mínimo na respiração, a dexmedetomidina é uma alternativa interessante em diversos procedimentos. A dexmedetomidina causa a ativação de receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos e pós-sinápticos do locus coeruleus, resultando em um estado inconsciente semelhante às condições naturais do sono com aspectos únicos que permitem que os pacientes cooperem e recuperem a consciência com facilidade.<sup>2</sup> No entanto, a alta variabilidade interindividual na farmacocinética da dexmedetomidina tem sido relatada, especialmente na população de UTI.<sup>3</sup>

As causas da alta variabilidade interindividual na farmacocinética da dexmedetomidina podem variar, mas também estão associadas ao receptor alfa-2 adrenérgico. O receptor alfa-2 adrenérgico tem três subtipos, a saber, A, B e C. Entre eles, o subtipo A (receptor alfa-2A adrenérgico [ADRA2A]) inibe o fluxo de nervos simpáticos no sistema nervoso central e desempenha um papel importante na sedação, ansiólise e antinocicepção.

Recentemente, foi relatado que pode haver diferenças no grau de sedação da dexmedetomidina dependendo do polimorfismo genético causado pela ADRA2A. Yagar et al. mostraram que a necessidade de sedação com dexmedetomidina foi maior em pacientes com o alelo G do que em pacientes com o alelo C de ADRA2A, C1291.<sup>4</sup> Particularmente, variantes de ADRA2A com rs11195418, rs1800544, rs553668 e rs10885122 foram significativamente relacionadas a vários impulsos simpáticos.<sup>3,5</sup> Além disso, um polimorfismo de nucleotídeo único (PNU) (rs11195418, rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs34303217, rs553668 e rs3750625) de ADRA2A pode estar associado a respostas cardiovasculares à dexmedetomidina.<sup>6</sup>

Portanto, os polimorfismos genéticos da ADRA2A podem afetar a profundidade da sedação ou a quantidade de sedativo necessária. Este estudo teve como objetivo investigar o efeito dos polimorfismos genéticos de ADRA2A (rs11195418, rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668 e rs3750625) sobre os efeitos sedativos da dexmedetomidina.

## Materiais e métodos

### Design de estudo

O protocolo do estudo, coleta e uso de dados clínicos foram aprovados pelo Conselho de Revisão Institucional do Pusan National University Yangsan Hospital (Yangsan, Coreia do Sul; aprovação nº 04-2018-010). O estudo

foi registrado no Serviço de Informações de Pesquisa Clínica da Coreia do Sul (ensaio ACTRN12616000085471). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo. Foram recrutados pacientes do sexo masculino com estado físico I-III da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), com idade superior a 50 anos e com expectativa de uso de dexmedetomidina. Foram excluídos pacientes com distúrbios psiquiátricos, neurológicos e disfunção renal ou em uso de tranquilizantes ou sedativos, que possam afetar o nível de sedação.

Após a chegada dos pacientes à sala de cirurgia sem qualquer pré-medicação, o oxigênio foi fornecido por cânula nasal a 3 L/min com monitoramento não invasivo de rotina do paciente (oximetria de pulso, eletrocardiograma, pressão arterial não invasiva e índice bispectral [BIS]). A dexmedetomidina diluída em solução salina normal a uma concentração de 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  foi infundida na dose de 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  para obter a sedação do procedimento. O nível de sedação foi avaliado com a escala de sedação de Ramsay modificada (mRSS), e o nível de sedação alvo foi mRSS 4 (definição: parece adormecido, respostas intencionais a comandos, mas em um nível mais alto que o nível de conversação, exigindo leve toque glabellar, ou ambos) neste estudo, que corresponde ao nível de sedação moderado do continuum de sedação ASA e avaliação do observador modificada da escala de alerta/sedação 2 (definição: responde apenas após estímulo leve ou tremor leve). O nível de sedação foi avaliado a cada 30 segundos após o paciente aparecer dormindo. Quando foi detectada bradicardia, definida como frequência cardíaca menor que 45 batimentos/min, foi administrado 0,5 mg de atropina por infusão intravenosa. O estudo foi encerrado com o evento de saturação de oxigênio abaixo de 94% e/ou alteração da frequência cardíaca ou pressão arterial de 20% ou mais dos valores basais. Uma técnica padronizada de anestesia geral foi usada para todos os pacientes após o nível alvo de sedação ser alcançado.

### Isolamento de DNA e análise de genotipagem

Volume de dez mililitros de amostras de sangue arterial foram coletados dos participantes do estudo. O DNA genômico para genotipagem foi isolado da camada leucocitária usando o Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison) por um investigador independente cego às informações clínicas (Instituto de Pesquisa para Convergência de Ciência e Tecnologia Biomédica, Pusan National University Yangsan Hospital). O genótipo foi determinado por meio de amplificação por reação em cadeia da polimerase, seguida de digestão com enzimas de restrição. Primers validados foram usados para amplificar e sequenciar os fragmentos do gene ADRA2A (Macrogen, Seul, Coreia) listados na Tabela 1. As alterações polimórficas no gene ADRA2A foram analisadas usando pirosequenciamento, que foi realizado pelo sistema PyroMark Q96 ID (Qiagen, Coreia), conforme descrito pelo fabricante.

**Tabela 1** Iniciadores usados para amplificação por PCR e pirosequenciamento de regiões de ADRA2A humana.

| PNS        | Sentido da cadeia | Sequência de Contexto                                   |
|------------|-------------------|---|
| rs17216473 | Direto            | TGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTC[A/G]GCCTCCCACAGTTTTGTGATTATAG |
| rs11195418 | Direto            | AATAACTGTATCACTGGTGCGGGCT[A/G]TAGACATCAGCTGGGAATGAAGGTG |
| rs1800544  | Direto            | CCGTTGCGTTCTGCTCCGTCGGCCC[C/G]GAGCTGCATGGCCAACTCCCAGCAG |
| rs2484516  | Direto            | CTCACCCCGCCGCCGCCCGTCCC[C/G]GAGCTCCGCACAGTGTGCCCCAGCC   |
| rs1800545  | Direto            | TATTAGGAGCTCGGAGCAAGAAGGC[A/G]CCCACCGAGAGCGTCTGAAGCGCGA |
| rs3750625  | Direto            | TTTAAAGAAAAATGCTAAGGGCAGC[A/C]CTGCCTGCCCTCCCCATCCCCCGCT |
| rs553668   | Reverso           | CATTCCCAACTCTCTCTCTTTTT[A/G]AAGAAAAATGCTAAGGGCAGCCCTG   |

PNU, polimorfismo de nucleotídeo único; B, biotilado na extremidade 5' do Iniciador.

### Análise estatística

Um estudo anterior mostrou que a frequência de distribuição dos alelos rs1800544 (CC:CG:GG) foi de 15%, 45% e 45%, e as doses totais de dexmedetomidina foram  $108 \pm 18,14$ ,  $90,71 \pm 14,75$  e  $90,22 \pm 17,99$   $\mu\text{g}$  em grupos com genótipos CC, CG e GG, respectivamente. O tamanho mínimo da amostra foi determinado em 121 com base em um valor alfa de 0,05 e um poder de 0,80, calculado a partir da distribuição de genótipos dos dados piloto. Assumindo uma perda de 10% nas observações de acompanhamento, 133 pacientes foram calculados como necessários.

As frequências alélicas para uma determinada variante foram calculadas excluindo amostras com falha de genotipagem no local específico. Os dados são expressos como média  $\pm$  DP ou mediana e intervalo interquartil (percentil 25-75). O desvio da frequência de polimorfismos do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi avaliado pelo teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ). As diferenças medianas na dose total de dexmedetomidina, tempo para atingir mRSS 4 e valor do BIS quando o nível de sedação alvo foi alcançado com vários polimorfismos ADRA2A foram avaliados usando o teste de Kruskal-Wallis. O teste U de Mann-Whitney foi realizado para avaliar as diferenças entre os genótipos A/A, G/A e G/G e os valores de p foram corrigidos com a correção de Bonferroni de acordo com o número de comparações.

A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$  para todas as observações. Todos os cálculos foram realizados com o software SPSS®, versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), para computadores IBM (IBM, Armonk, NY, EUA). Os cálculos de heterozigosidade e frequência alélica usando o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg foram realizados usando o software R, versão 2.15.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria).

### Resultados

Um total de 133 pacientes do sexo masculino de nacionalidade coreana, com 50 anos ou mais, submetidos a cirurgias eletivas em nossa instituição de maio de 2018

**Tabela 2** Características dos pacientes incluídos neste estudo.

|                                     | Total (n = 131) |
|-------------------------------------|-----------------|
| Idade                               | 71,0 $\pm$ 7,4  |
| Peso corporal (kg)                  | 66,0 $\pm$ 9,2  |
| Altura (cm)                         | 166,1 $\pm$ 5,4 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 23,9 $\pm$ 2,9  |
| Comorbidades                        |                 |
| Hipertensão                         | 92 (70,2%)      |
| Diabetes mellitus                   | 53 (40,5%)      |
| Doença cardiovascular               | 44 (33,6%)      |
| Doença respiratória                 | 17 (13,0%)      |
| Doença renal crônica                | 13 (9,9%)       |
| Doença cerebrovascular              | 20 (15,3%)      |
| Outras                              | 6 (4,6%)        |
| Dose total de dexmedetomidina (mcg) | 98,4 (82,6-123) |
| Dose de dexmedetomidina (mcg/kg)    | 1,6 $\pm$ 0,4   |
| Valor BIS em mRSS4                  | 87 (82-91)      |
| Tempo para obter mRSS4 (min)        | 7,5 (6,5-9)     |

Os valores são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão, mediana (quartil) ou número (%). IMC, índice de massa corporal; BIS, valor do índice bispectral quando o nível alvo de sedação é alcançado; mRSS, Escala de Sedação de Ramsay modificada.

a agosto de 2019 foram incluídos neste estudo. Um diagrama de fluxo da progressão através do estudo é mostrado na Figura 1. A composição de fluidos corporais, massa muscular, percentual de gordura corporal e volume sanguíneo variam dependendo do sexo, que foi fixado para levar em conta qualquer variabilidade. Um paciente do sexo feminino e um paciente com dados ausentes foram excluídos (n = 2). As características dos

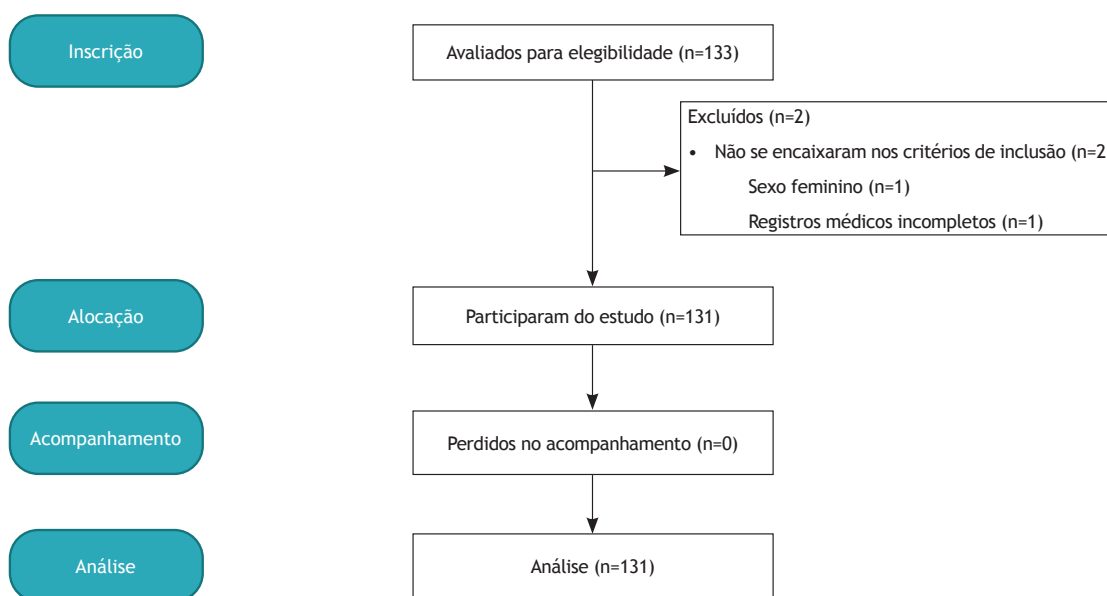


Figura 1 Diagrama de fluxo dos participantes neste estudo

Tabela 3 Genótipo com frequências alélicas e heterozigidade dos polimorfismos do subtipo A do receptor  $\alpha 2$ -adrenérgico

| PNU       | Genótipo | Frequência | Alelo | Frequência  | Valor -P de Equilíbrio de Hardy-Weinberg | Heterozigidade |
|-----------|----------|------------|-------|-------------|--|----------------|
| rs1800544 | C/C      | 18 (14,06) | C     | 91 (35,55)  | 0,562                                    | 0,502          |
|           | C/G      | 55 (42,97) | G     | 165 (64,45) |  |                |
|           | G/G      | 55 (42,97) |       |             |  |                |
| rs2484516 | C/C      | 98 (74,81) | C     | 229 (87,40) | 0,2202                                   | 0,490          |
|           | C/G      | 33 (25,19) | G     | 33 (12,60)  |  |                |
| rs1800545 | A/A      | 7 (5,34)   | A     | 45 (17,18)  | 0,0629                                   | 0,455          |
|           | G/A      | 31 (23,66) | G     | 217 (82,82) |  |                |
|           | G/G      | 93 (70,99) |       |             |  |                |
| rs3750625 | A/A      | 7 (5,34)   | A     | 44 (16,79)  | 0,05376                                  | 0,497          |
|           | C/A      | 30 (22,90) | C     | 218 (83,21) |  |                |
|           | C/C      | 94 (71,76) |       |             |  |                |
| rs553668  | A/A      | 26 (19,85) | A     | 123 (46,95) | 0,3816                                   | 0,502          |
|           | G/A      | 71 (54,20) | G     | 139 (53,05) |  |                |
|           | G/G      | 34 (25,95) |       |             |  |                |

Os valores são descritos como número (%). PNU, polimorfismo de nucleotídeo único.

pacientes são apresentadas na Tabela 2. A dose mediana total de dexmedetomidina foi de 98,4 (82,6–123) mcg, e o tempo mediano para obter mRSS 4 para sedação com dexmedetomidina foi de 7,5 (6,5–9) min.

O genótipo e as frequências alélicas dos polimorfismos do gene ADRA2A são mostrados na Tabela 3. Os

polimorfismos do gene (rs11195418) do gene do receptor ADRA2A não apresentaram variação em nossos participantes. As frequências alélicas (rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668 e rs3750625) dos polimorfismos genéticos avaliados na população estudada estavam dentro do equilíbrio de Hardy-Weinberg.

**Tabela 4** Avaliação da equivalência das medianas populacionais da dose total de dexmedetomidina, BIS em mRSS4 e tempo para obter mRSS4 entre os genótipos de PNU usando o teste de Kruskal-Wallis.

| PNU       | Genótipo | Dose total de dexmedetomidina (mcg) | Valor P | BIS em mRSS4 | ValorP | Tempo para obter mRSS4 (mins) | ValorP |
|-----------|----------|-------------------------------------|---------|--------------|--------|-------------------------------|--------|
| rs1800544 | C/C      | 108,64±39,25                        | 0,684   | 85,17±11,94  | 0,669  | 7,64 (6,48-8,55)              | 0,967  |
|           | C/G      | 103,60±29,67                        |         | 85,69±7,20   |        | 7,27 (6,38-9,37)              |        |
|           | G/G      | 100,68±26,50                        |         | 86,85±7,53   |        | 7,58 (6,54-8,38)              |        |
| rs2484516 | C/C      | 101,83±28,96                        | 0,313   | 85,66±8,62   | 0,620  | 7,46 (6,52-8,62)              | 0,924  |
|           | C/G      | 108,55±33,91                        |         | 86,45±7,63   |        | 7,68 (5,76-9,92)              |        |
| rs1800545 | A/A      | 94,46±25,21                         | 0,217   | 87,86±8,32   | 0,702  | 7,53 (6,68-8,46)              | 0,837  |
|           | A/G      | 97,33±23,27                         |         | 84,90±9,48   |        | 7,49 (6,67-8,29)              |        |
|           | G/G      | 106,27±32,43                        |         | 86,03±8,03   |        | 7,57 (6,45-9,44)              |        |
| rs3750625 | A/A      | 94,46±25,21                         | 0,322   | 87,86±8,32   | 0,665  | 7,53 (6,68-8,46)              | 0,950  |
|           | A/C      | 98,64±22,47                         |         | 84,73±9,59   |        | 7,53 (6,79-8,29)              |        |
|           | C/C      | 105,75±32,63                        |         | 86,07±7,99   |        | 7,47 (6,34-9,40)              |        |
| rs553668  | A/A      | 94,46±25,21                         | 0,544   | 87,23±5,89   | 0,506  | 7,39 (6,31-7,96)              | 0,349  |
|           | A/G      | 97,33±23,27                         |         | 85,68±7,78   |        | 7,78 (6,54-9,45)              |        |
|           | G/G      | 106,27±32,63                        |         | 85,21±10,91  |        | 7,31 (6,38-8,46)              |        |

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão, BIS, índice bispectral; mRSS, Escala de Sedação de Ramsay modificada.

A Tabela 4 mostra a dose total de dexmedetomidina, BIS em mRSS 4 e o tempo para obter mRSS 4 em todos os genótipos PNU. Os polimorfismos do gene do receptor ADRA2A não apresentaram diferenças nas doses totais de dexmedetomidina ( $p > 0,217$ ), BIS em mRSS 4 ( $p > 0,620$ ) ou tempo para obtenção de mRSS 4 ( $p > 0,349$ ).

## Discussão

O efeito dos polimorfismos genéticos do gene ADRA2A sobre os efeitos sedativos da dexmedetomidina foi avaliado neste estudo. Apenas pacientes do sexo masculino foram inscritos porque foi relatado que o sexo afeta a farmacocinética da dexmedetomidina. Os polimorfismos do gene ADRA2A (rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668 e rs3750625) não tiveram associação significativa com os efeitos sedativos da dexmedetomidina.

A dexmedetomidina é altamente preferida por causa de suas propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas combinadas com depressão respiratória limitada<sup>7</sup>. Ela tem uma alta afinidade de alfa-2 adrenoceptor e atividade do locus coeruleus, que demonstrou reduzir a duração da ventilação mecânica em comparação com midazolam e encurtar o tempo de extubação em comparação com propofol e midazolam.<sup>8</sup> A dexmedetomidina diminui as necessidades de analgésicos e opioides, não induz depressão respiratória clinicamente significativa e tem pouco efeito sobre o desmame da ventilação mecânica e extubação. Os pacientes em uso de dexmedetomidina

podem acordar facilmente e tendem a cooperar melhor com os procedimentos de enfermagem e radiológicos na UTI, o que facilita os ensaios de despertar espontâneo. níveis em pacientes ventilados mecanicamente na UTI, a dexmedetomidina é considerada uma opção econômica com custos de UTI mais baixos do que os sedativos padrão.<sup>8,10</sup>

Por outro lado, sabe-se que o uso de dexmedetomidina isoladamente apresenta diferentes níveis de sedação entre os indivíduos que utilizam a mesma dose do fármaco injetado. Na realidade, os ensaios clínicos MIDEX e PRODEX demonstraram sedação inadequada (subsedação) com dexmedetomidina em pelo menos um em cada oito pacientes.<sup>8</sup> Além disso, estudos anteriores relataram uma falta de eficácia de até 21% e 50%.<sup>11,12</sup> Em Na prática clínica, os pacientes que recebem sedativos frequentemente desenvolvem efeitos colaterais que são ineficazes ou difíceis de tolerar. Consequentemente, diferentes drogas ou dosagens adicionais são administradas repetidamente até que uma droga ou concentração apropriada seja determinada. Isso não é apenas ineficiente, mas também apresenta riscos para a segurança do paciente.

Clinicamente, observamos que há heterogeneidade na resposta à dexmedetomidina, por exemplo, ausência de sedação ou hipertensão excessiva e bradicardia grave com a mesma dosagem. Os receptores de dexmedetomidina necessitaram de sedação de resgate significativamente maior do que os receptores de midazolam.<sup>13</sup>

A descontinuação da droga do estudo ocorreu em 24% dos receptores de dexmedetomidina e 20% dos receptores de midazolam no MIDEEX e em 28% dos receptores de dexmedetomidina e 23% dos receptores de propofol no PRODEX. Significativamente mais pacientes que receberam dexmedetomidina versus midazolam (9% versus 4%) ou propofol (14% versus 5%) tiveram seus tratamentos descontinuados devido à falta de eficácia nesses estudos.<sup>8</sup>

Pode haver várias razões pelas quais os efeitos sedativos da dexmedetomidina diferem na mesma dosagem. O efeito de fatores fisiológicos como idade, sexo e condições patológicas podem contribuir para as respostas individuais contra drogas sedativas. De acordo com estudos recentes, a variabilidade individual da eficácia de um medicamento muitas vezes pode estar associada a variações geneticamente determinadas. Especialmente, os polimorfismos de alvos de metabolização de drogas, transportadores e enzimas podem ter um impacto significativo nas relações individuais de dose-resposta.<sup>14</sup> Da mesma forma, os polimorfismos genômicos de ADRA2A podem contribuir para respostas individuais à dexmedetomidina.

No caso da dexmedetomidina, o polimorfismo da ADRA2A, principal implicação associada ao efeito sedativo, pode levar a efeitos diferenciais nos níveis de sedação. Anteriormente, Yagar et al.<sup>4</sup> investigaram a relação entre o efeito do polimorfismo do gene ADRA2A, C-1291G na região promotora do gene candidato e as características clínicas da dexmedetomidina. Pacientes com o genótipo variante apresentaram escores de sedação BIS e Ramsay mais altos, indicando que eram necessárias doses mais altas de drogas para atingir a mesma profundidade de sedação, e o uso da mesma dosagem resulta em maior duração do sono.<sup>4,15</sup> Hunter et al.<sup>16</sup> levantaram a hipótese de que os genes ADRA2A com rs1800545, rs1800035, rs1800038, rs11195418, rs1800544, rs2484516, +1483T > A, rs553668 e rs3750625 causariam diferentes tarefas cognitivas e percepções de dor antes e depois da administração de três doses diferentes de dexmedetomidina. Embora a variante ADRA2C del322-325 tenha demonstrado afetar a percepção da dor, o polimorfismo do gene ADRA2A não foi observado como correlacionado com a percepção da dor e as tarefas cognitivas nas três doses diferentes.

Uma limitação deste estudo é que a dexmedetomidina estimula uma atividade de eletroencefalograma do tipo fusão (EEG), como no sono fisiológico.<sup>17</sup> A dexmedetomidina induz o sono ativando as vias endógenas do sono de movimento não rápido dos olhos e reduz o disparo de neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus no tronco cerebral.<sup>18</sup> A dexmedetomidina produz um estado equivalente ao estágio fisiológico 2 do sono, com uma atividade do fusão do sono abundante correspondendo a uma ativação transitória do EEG e uma quantidade leve a moderada de atividade de ondas lentas. A atividade abundante do fusão do sono pode ser mal interpretada pelo algoritmo do BIS como anestesia leve porque os fusos imitam a excitação e um EEG de padrão

alfa.<sup>19</sup> Assim, neste estudo, o mRSS foi usado para avaliar a profundidade da sedação periodicamente.<sup>20</sup> A profundidade da sedação métodos de avaliação, incluindo mRSS, requerem a estimulação periódica dos pacientes, o que pode interferir na profundidade da sedação propriamente dita.<sup>21,22</sup> Tentamos minimizar e padronizar a estimulação fornecendo comandos verbais em nível de conversação em intervalos de 30 segundos após os pacientes parecia estar dormindo.

## Conclusões

Com base na alta variabilidade interindividual na farmacocinética da dexmedetomidina, este estudo tentou avaliar o efeito dos polimorfismos genéticos da ADRA2A na farmacodinâmica da dexmedetomidina. O polimorfismo do gene ADRA2A (rs1800544, rs2484516, rs1800545, rs553668 e rs3750625) não foi observado como correlacionado com os efeitos sedativos da dexmedetomidina neste estudo.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Reconhecimento

Todos os autores contribuíram igualmente para a elaboração do manuscrito, tabelas e figuras. Este trabalho foi apoiado por uma concessão do Hospital Ansan da Universidade da Coreia (K2010931).

## Referências

1. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, et al. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. I. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology*. 1992;77:1125-33.
2. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90:699-705.
3. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56:893-913.
4. Yagar S, Yavas S, Karahalil B. The role of the ADRA2A C1291G genetic polymorphism in response to dexmedetomidine on patients undergoing coronary artery surgery. *Mol Biol Rep*. 2011;38:3383-9.
5. Sigurdsson A, Held P, Swedberg K. Short- and long-term neurohormonal activation following acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993;126:1068-76.
6. Kurnik D, Muszkat M, Li C, et al. Genetic variations in the  $\alpha(2A)$ -adrenoreceptor are associated with blood pressure response to the agonist dexmedetomidine. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:179-87.
7. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology*. 2000;93:382-94.
8. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012;307:1151-60.

9. Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:576-84.
10. Turunen H, Jakob SM, Ruokonen E, et al. Dexmedetomidine versus standard care sedation with propofol or midazolam in intensive care: an economic evaluation. *Crit Care.* 2015;19:67.
11. Smithburger PL, Smith RB, Kane-Gill SL, et al. Identification of patient predictors for dexmedetomidine effectiveness for ICU sedation. *Am J Crit Care.* 2014;23:160.
12. Tellor BR, Arnold HM, Micek ST, et al. Occurrence and predictors of dexmedetomidine infusion intolerance and failure. *Hosp Pract.* 2012;40:186-92.
13. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA.* 2009;301:489-99.
14. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000;356:1667-71.
15. Park L, Nigg JT, Waldman ID, et al. Association and linkage of alpha-2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Mol Psychiatry.* 2005;10:572-80.
16. Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR, et al. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1339-44.
17. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:81-99.
18. Nelson LE, Lu J, Guo T, et al. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology.* 2003;98:428-36.
19. Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:289-94.
20. Gill M, Green SM, Krauss B. A study of the bispectral index monitor during procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2003;41:234-41.
21. Kasuya Y, Govinda R, Rauch S, et al. The correlation between bispectral index and observational sedation scale in volunteers sedated with dexmedetomidine and propofol. *Anesth Analg.* 2009;109:1811-5.
22. Weaver CS, Hauter WH, Duncan CE, et al. An assessment of the association of bispectral index with 2 clinical sedation scales for monitoring depth of procedural sedation. *Am J Emerg Med.* 2007;25:918-24.