

# Avaliação da Influência do Polimorfismo do Códon 16 do Receptor Beta-2 Adrenérgico na Incidência de Hipotensão Arterial e Uso de Efedrina em Grávidas Submetidas à Anestesia Subaracnoidea

Edno Magalhães, TSA<sup>1</sup>, Maurício Daher Andrade Gomes<sup>2</sup>, Gustavo Barcelos Barra<sup>3</sup>, Cátia Sousa Govêia, TSA<sup>4</sup>, Luis Cláudio Araújo Ladeira, TSA<sup>5</sup>

**Resumo:** Magalhães E, Gomes MDA, Barra GB, Govêia CS, Ladeira LCA – Avaliação da Influência do Polimorfismo do Códon 16 do Receptor Beta-2 Adrenérgico na Incidência de Hipotensão Arterial e Uso de Efedrina em Grávidas Submetidas à Anestesia Subaracnoidea.

**Justificativa e objetivos:** O gene do receptor beta-2 adrenérgico possui diversos polimorfismos. Estudos recentes vêm demonstrando sua importância clínica. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do polimorfismo Arg16Gli na incidência de hipotensão arterial e uso de efedrina em parturientes submetidas ao bloqueio subaracnoideo para cesariana.

**Método:** Parturientes hípidas (ASA I e II) foram submetidas à anestesia raquidiana para realização de cesariana eletiva (n = 50). Efedrina foi administrada nos casos de hipotensão arterial. A incidência de hipotensão arterial e a dose requerida de efedrina para correção da pressão arterial foram comparadas entre os diferentes genótipos encontrados.

**Resultados:** O genótipo mais prevalente foi o Arg16Gli (60%, n = 30) seguido pelo Gli16Gli (26%, n = 13) e Arg16Arg (14%, n = 7). Não foram observadas diferenças entre as características básicas dos genótipos. Com relação ao genótipo Arg16Arg, o Gli16Gli apresentou aumento da razão de risco de hipotensão arterial (hazard ratio) de 3,95 vezes (IC 95% 0,86-18,11; p = 0,076), enquanto o Arg16Gli apresentou aumento de 4,83 vezes (IC 95% 1,13-20,50; p = 0,033). As parturientes com Arg16Arg precisaram, em média, de 6,4 ± 8,5 mg de efedrina para correção de hipotensão arterial, enquanto as do Arg16Gli precisaram de 19,5 ± 15,9 mg (p = 0,0445; IC 95% 0,3325-25,78) e as do tipo Gli16Gli, 19,2 ± 14,3 (p = 0,0445, IC 95% 0,3476-25,26).

**Conclusões:** Os resultados mostraram que a variante genética Arg16Arg apresenta menor incidência de hipotensão arterial e que menores doses de efedrina foram necessárias para restabelecimento de normotensão arterial nas pacientes com esse perfil genético. Concluímos que o genótipo Arg16Arg confere maior estabilidade pressórica às parturientes submetidas à anestesia raquidiana para cesariana.

**Unitermos:** ANESTESIA, Obstétrica, cesariana; COMPLICAÇÕES: hipotensão; DROGAS: receptor beta-2 adrenérgico; TÉCNICAS ANESTÉSICAS, Regional: subaracnoidea.

[Rev Bras Anesthesiol 2010;60(3): 228-236] ©Elsevier Editora Ltda.

## INTRODUÇÃO

Em 1892, já dizia William Osler, “não fosse pela existência da grande variabilidade entre os indivíduos, a Medicina seria uma ciência e não uma arte”. A pesquisa genética está gerando as respostas necessárias para desvendar esse antigo enigma da Medicina e a área que se dedica ao estudo das

interações entre os genes e os efeitos de fármacos é denominada farmacogenética<sup>1,2</sup>.

Após a resolução do genoma humano, esforços como o projeto Hapmap procuram mapear pontos de variabilidade no genoma humano, tentando correlacionar marcadores genéticos e a predisposição com diferentes processos fisiopatológicos<sup>3</sup>. Os primeiros resultados desses trabalhos mostram que possuímos aproximadamente 10 milhões de “polimorfismos” em nosso genoma – variantes genéticas em que o gene de menor frequência ocorre pelo menos uma vez em uma população de 100 indivíduos. A relação de alguns desses polimorfismos já foi estabelecida para processos como a predisposição a determinadas doenças<sup>4</sup>, a proteção contra estados patológicos e a resposta farmacológica a drogas usadas na prática médica<sup>5,6</sup>.

O termo farmacogenética tem sido utilizado para descrever o estudo da variabilidade na resposta a uma droga como resultado de fatores hereditários<sup>2</sup>. Apesar de o termo ser recente, estudos que avaliaram a semelhança dos efeitos de uma droga em irmãos gêmeos ou que mostraram diferenças na resposta a um tratamento farmacológico em populações ou em raças distintas já são muito conhecidos na literatura

Recebido do CET/SBA do Centro de Anestesiologia do Hospital Universitário de Brasília da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF

1. Professor Pesquisador Colaborador Pleno Associado da UnB; Especialista em Anestesiologia pelo CET/SBA da UnB; Doutor pela Universidade Federal de São Paulo
2. Anestesiologista do Hospital Universitário de Brasília; Médico pela UnB
3. Pesquisador e Coordenador do Núcleo de Inovações do Laboratório Sabin; Farmacêutico; Doutor pela UnB
4. Professora de Anestesiologia da UnB; Corresponsável pelo CET/SBA da UnB; Mestre pela UnB
5. Chefe do Centro de Anestesiologia do Hospital Universitário de Brasília; Corresponsável pelo CET/SBA da UnB

Submetido em 6 de outubro de 2009  
Aprovado para publicação em 9 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:  
Dr. Edno Magalhães  
SGAN Avenida L2, norte, quadra 605  
70840-901 – Brasília, DF  
E-mail: anesthesiahub@gmail.com

médica. Atualmente, os estudos dessa natureza procuram correlacionar a resposta farmacológica com variações genéticas das proteínas envolvidas com o metabolismo das drogas <sup>7</sup>, seus receptores <sup>8</sup> ou mesmo proteínas aparentemente não relacionadas com as ações das drogas <sup>9</sup>.

A grande promessa da farmacogenética é que, a partir da variabilidade observada nos efeitos dos medicamentos, a terapia para pacientes com perfis genéticos diferentes poderá ser individualizada, possibilitando melhores resultados do tratamento, menos efeitos colaterais e maior adesão ao esquema terapêutico <sup>6</sup>. Essa promessa já está se tornando uma realidade <sup>10</sup>.

A Anestesiologia desempenhou papel histórico importante durante o desenvolvimento da farmacogenética. Estudos da década de 1950 revelaram baixa atividade de colinesterases plasmáticas em indivíduos de uma mesma família <sup>11</sup>, sendo que até mesmo o termo farmacogenética foi cunhado por pesquisadores da área anestésica <sup>12</sup>.

Exemplos recentes de farmacogenética aplicada à anestesia incluem trabalhos que avaliaram variações genéticas do gene da colinesterase plasmática <sup>13</sup>, do receptor opioide  $\mu$  <sup>8</sup> e do citocromo CYP2E1 <sup>14</sup> e os efeitos dessas modificações no bloqueio neuromuscular farmacológico, ações de drogas opióides e metabolismo de anestésicos inalatórios, respectivamente.

A hipotensão arterial materna é uma intercorrência frequente dos bloqueios anestésicos para realização de operação cesariana. Diversas estratégias, como o deslocamento uterino <sup>15</sup>, a infusão de quantidades variáveis de cristaloides e coloides <sup>16</sup> e o uso de doses profiláticas de vasopressores <sup>17</sup>, já foram experimentadas para evitar os efeitos deletérios da diminuição da pressão arterial sobre a perfusão uteroplacentária e o bem-estar fetal. Entretanto, a incidência de hipotensão arterial em anestesia obstétrica ainda é um problema. Uma nova estratégia poderia surgir a partir de uma abordagem farmacogenética.

O controle da pressão arterial e do débito cardíaco depende, em grande parte, da atividade dos receptores beta-2 adrenérgicos (ADRB2). Quando ativado, o receptor ADRB2 inicia uma cascata de sinalização celular por meio da proteína G, resultando, entre outros efeitos, em relaxamento da musculatura lisa de modo a produzir broncodilatação e vasodilatação arterial. O gene do receptor ADRB2 já foi identificado como sendo polimórfico, possuindo pelo menos 10 variações em sua sequência genética <sup>18</sup>. Alguns desses polimorfismos já foram identificados como funcionalmente relevantes para o controle da pressão arterial. Entre os polimorfismos descritos, a variação entre arginina ou glicina na posição 16 (Arg16Glyrs1042713) parece ser a mais importante <sup>19</sup>.

Os efeitos que essas variantes do receptor beta-2 adrenérgico podem ter no controle hemodinâmico ainda não foram completamente definidos. Um estudo relatou que indivíduos jovens e sadios homocigotos para o receptor Arg16 apresentaram maior resposta vasodilatadora a agonista beta-2 específico e maiores efeitos contrarreguladores simpáticos em relação aos indivíduos com o receptor Gly16 <sup>20</sup>.

Outro trabalho mostrou tendência dos indivíduos homocigotos para a variação Arg16 de apresentar níveis pressóricos basais mais elevados em relação aos outros genótipos do receptor <sup>21</sup>.

Estudo em parturientes com diferentes isoformas do receptor beta-2 adrenérgico não mostrou diferença na incidência de

hipotensão arterial entre os grupos, mas pacientes homocigotos para a isoforma Gly16 necessitaram de significativamente menor quantidade de drogas vasopressoras para controle da pressão arterial <sup>22</sup>.

Com base nos estudos citados anteriormente, que sugerem maior atividade vasodilatadora da isoforma Arg16 quando estimulada por um agonista e provavelmente maior dependência dos estímulos simpáticos contrarreguladores para a manutenção dos níveis pressóricos normais, a hipótese formulada para o presente estudo é que indivíduos com o genótipo Arg16 terão maior incidência de hipotensão arterial em relação ao genótipo Gly16 após instalação de anestesia subaracnoidea. Como a raquianestesia resulta em bloqueio simpático, provavelmente ocorrerá maior vasodilatação naqueles pacientes que dependerem de uma atividade simpática basal mais elevada.

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do polimorfismo do códon 16 do receptor beta-2 adrenérgico na incidência de hipotensão arterial e o uso de efedrina em grávidas submetidas à anestesia subaracnoidea para operação cesariana.

## MÉTODO

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília (CEP/UnB) e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, foram incluídas 50 pacientes atendidas nos centros obstétricos do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e Hospital Regional da Asa Sul (HRAS), que receberam anestesia subaracnoidea para realização de operação cesariana, no período de janeiro a maio de 2008.

As pacientes foram avaliadas quanto aos efeitos hemodinâmicos da raquianestesia por meio das variações da frequência cardíaca e pressão arterial sistêmica e tiveram o genótipo do receptor beta-2 adrenérgico determinado.

Os critérios de exclusão foram: idade gestacional inferior a 37 semanas, gestação gemelar, hipertensão arterial sistêmica, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, doenças cardiovasculares, estado físico III e IV (ASA), peso acima de 130 kg e uso de corticoides, sulfato de magnésio, agonistas ou antagonistas adrenérgicos durante a gestação.

As pacientes foram monitoradas com pressão arterial não invasiva (PANI), eletrocardiografia contínua (ECGc) e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e receberam hidratação venosa com 2.000 mL de solução de lactato de Ringer.

As raquianestesias foram realizadas com as pacientes na posição sentada, entre os espaços intervertebrais L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> ou L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, com agulha tipo Quincke, tamanho 25G ou 27G, e foram administrados bupivacaína 0,5% hiperbárica (10 mg) e sufentanil (3 µg). Logo após, com as pacientes na posição supina e a mesa cirúrgica na posição horizontal, o nível sensitivo foi identificado por meio de teste do estímulo com agulha.

A pressão arterial foi aferida no membro superior a cada 3 minutos. Avaliou-se a incidência de hipotensão arterial, definida como queda de 20 mmHg da pressão sistólica ou de 20% da pressão arterial média basal (média de três medidas subsequentes obtidas antes da administração da raquianestesia, com a paciente em decúbito lateral esquerdo).

O tratamento da hipotensão arterial foi realizado com a administração de efedrina (concentração de 5 mg.mL<sup>-1</sup>) na dose inicial de 10 mg e doses subsequentes de 5 mg, até obtenção de resposta pressórica.

Ao final da operação, uma amostra de sangue venoso (4 mL) foi obtida e armazenada em frascos contendo EDTA. O DNA foi extraído de leucócitos do sangue periférico pelo método CHELEX-100™<sup>23</sup>, no qual 1 mL de água milliQ foi misturado a 50 µL de sangue total e, em seguida, foram centrifugados por 3 minutos. Após descarte do sobrenadante, esse procedimento foi repetido uma vez. Em seguida, adicionou-se 200 µL da suspensão CHELEX-100™ 5% e, após homogeneização, a amostra foi incubada a 56°C por 30 minutos, a 100°C por 8 minutos e centrifugada por 1 minuto em temperatura ambiente. O sobrenadante foi coletado e armazenado a -20°C para posterior utilização.

Esse DNA foi utilizado como substrato para amplificação do gene ADBR2, utilizando-se um par de oligonucleotídeos iniciadores ADBR2 5 (5'-CACCCACACCACAGCCGCTGAA-TGA-3') e ADBR2 6 (5'-ATGACCAGATCAGCACAGGCCAG-TGAAGT-3'). Na reação de amplificação, foram utilizados 5 µL de DNA, 0,2 mM de cada desoxinucleotídeo (dNTP), 50 ng de cada oligonucleotídeo iniciador, 1,25 U da enzima Taq DNA polimerase (Fermentas Inc., Hanover, MD, Estados Unidos), tampão de reação e sulfato de magnésio, resultando em um volume final de 50 µL. A amplificação foi realizada em um termociclador TC-312 (Techne, Inc. Burlington, NJ, Estados Unidos), com desnaturação inicial a 94°C por 3 minutos, seguidos de 35 ciclos de 94°C por 40 segundos e 68°C por 1 minuto, finalizando com extensão final de 5 minutos a 72°C. Para confirmação da amplificação do fragmento de interesse (367 pares de base), os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 1% e corados com brometo de etídio (0,5 µg.mL<sup>-1</sup>), visualizados em luz ultravioleta.

Os produtos da amplificação foram purificados por meio enzimático (sistema "EXO-SAP"). Em um volume de 10 µL do produto de PCR foram acrescentados 1 U de exonuclease I (Biolabs) e 1 U de *shrimp alkaline phosphatase* (fosfatase alcalina de camarão – Promega). O produto foi incubado a 37°C por 30 minutos e depois a 80°C por 20 minutos. Aos produtos de PCR purificados foram acrescentados 50 ng dos oligonucleotídeos de interesse (*sense* ou *antisense*) e o material foi enviado para sequenciamento. A sequência resultante de cada amostra foi analisada para identificações do polimorfismo Arg16Gly após alinhamento com a sequência referência rs1042713 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1042713](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=1042713)) através do *software* Sequencher (Gene Codes Corporation).

Após o sequenciamento, as pacientes foram alocadas em três grupos de diferentes genótipos. Para análise estatística, a avaliação da distribuição normal foi feita pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, a análise dos dados paramétricos pelo teste *t* de Student e pela Análise de Variância (ANOVA) e os dados não paramétricos, pelo teste de Qui-quadrado. As curvas de sobrevivência foram determinadas pelo teste *log-rank* (Mantel-Cox), e a razão de risco, pelo teste de regressão de Cox. O valor de *p* considerado significativo foi < 0,05. Os *softwares* utilizados foram o SPSS e GraphPad Prism para *Windows*.

## RESULTADOS

Os genótipos prevalentes foram: Arg16Gli (60%, n = 30), seguido pelos homocigotos Gli16Gli (26%, n = 13) e Arg16Arg (14%, n = 7). As características gerais (idade, idade gestacional, peso, altura e IMC), os valores na linha de base da pressão arterial sistólica e da pressão arterial média e a altura do bloqueio sensitivo não mostraram diferenças estatísticas entre os genótipos (Tabela I).

A incidência geral de hipotensão arterial foi de 76% (n = 38) e as incidências nos grupos foram de 77% (n = 10) para o genótipo Gli16Gli, 83% (n = 25) para Arg16Gli e 43% (n = 3) para Arg16Arg (Figura 1). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (*p* = 0,0778).

A curva de variação da pressão arterial sistólica em relação aos valores de base durante os primeiros 30 minutos após o bloqueio mostrou que o genótipo Arg16Arg apresentou, de maneira significativa, menor redução da pressão arterial ao longo do tempo em comparação aos outros genótipos (*p* < 0,05) (Figura 2). A análise da curva de variação da pressão arterial média mostrou resultados semelhantes.

A comparação das curvas de sobrevivência, onde foram estudadas as incidências de hipotensão arterial entre os genótipos ao longo do tempo após o bloqueio anestésico, mostrou diferenças significativas entre os genótipos (*log-rank* = 6,302, *p* = 0,043). Em relação ao grupo de genótipo Arg16Arg, que apresentou a menor incidência de hipotensão arterial, o grupo genótipo Gli16Gli apresentou aumento da incidência de 3,95 vezes (IC 95% 0,86-18,11; *p* = 0,076), enquanto o genótipo Arg16Gli apresentou aumento de 4,83 vezes (IC 95% 1,13-20,50; *p* = 0,033) (Figura 3).

A dose média de efedrina necessária para correção da hipotensão após o bloqueio anestésico nas 50 pacientes foi de 17,5 mg (desvio-padrão de ± 15,1), também incluídas as

**Tabela I** – Características Gerais das Pacientes

Características	Gli16Gli (26%, n = 13)	Arg16Gli (60%, n = 30)	Arg16Arg (14%, n = 7)	<i>p</i>
Idade (anos)	26,1 ± 8,2	24,2 ± 5,8	23,4 ± 4,6	0,5681
Idade gestacional (semanas)	39,3 ± 1,4	39,6 ± 1,2	39,3 ± 1,3	0,7322
Peso (kg)	70,1 ± 11,5	72,4 ± 11,7	68,1 ± 6,4	0,6153
Altura (cm)	161,5 ± 7,4	159,7 ± 7,2	157,4 ± 6,9	0,4765
IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	27,8 ± 3,2	28,5 ± 5,2	27,5 ± 2,3	0,5013
Nível do bloqueio (T <sub>3</sub> -T <sub>4</sub> /T <sub>5</sub> -T <sub>6</sub> )	7/6	13/16	2/5	0,5557
PA sistólica inicial (mmHg)	128,1 ± 18,3	118,9 ± 14,1	120,3 ± 14,8	0,2077
PA média inicial (mmHg)	89,9 ± 15,1	84 ± 12,9	87 ± 10,6	0,4142

IMC: índice de massa corpórea; PA: pressão arterial.

pacientes que não necessitaram de efedrina. As doses utilizadas nos diferentes grupos estão apresentadas na Tabela II. A comparação das doses utilizadas entre os grupos pela análise de variância não mostrou significância estatística ( $p = 0,108$ ). Entretanto, quando o grupo que precisou de menos efedrina (Arg16Arg) foi comparado individualmente com os grupos Arg16Gli e Gli16Gli, foi observada diferença significativa nas doses utilizadas ( $p = 0,0445$ , IC 95% 0,3325-25,78 e  $p = 0,0445$ , IC 95% 0,3476-25,26, respectivamente) (Figura 4).

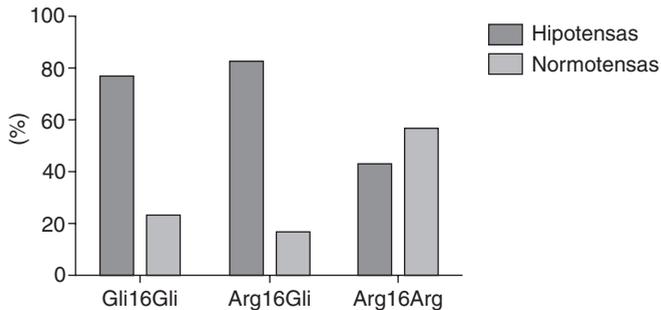


Figura 1 – Incidência Geral de Hipotensão.

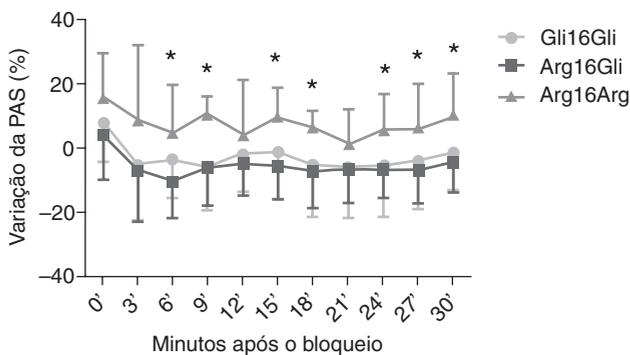


Figura 2 – Curva de Pressão Arterial Sistólica.

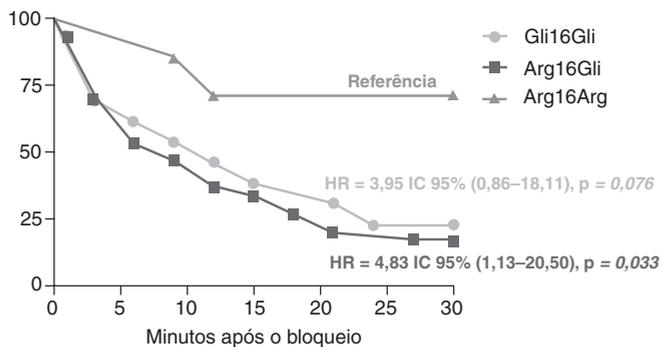


Figura 3 – Curvas de Sobrevivência de Incidência de Hipotensão Arterial.

Tabela II – Dose de Efedrina (mg) Necessária para Manter Normotensão após o Bloqueio Anestésico

Genótipo	Dose (mg)
Gli16Gli	19,2 ± 14,3
Arg16Gli	19,5 ± 15,9
Arg16Arg	6,4 ± 8,5

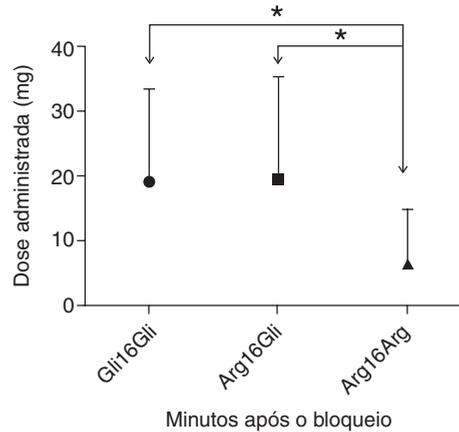


Figura 4 – Comparação Individual de Arg16Arg com Arg16Gli e Gli16Gli.

## DISCUSSÃO

A população estudada apresentou elevada incidência geral de hipotensão arterial, sendo que 38 das 50 pacientes (76%) apresentaram essa intercorrência anestésica. Tal resultado é semelhante à incidência de hipotensão arterial em grávidas submetidas à raquianestesia para cesariana encontrada na literatura<sup>24,25</sup>.

Por meio da análise genética, observou-se que 74% ( $n = 37$ ) das pacientes, homocigotas e heterocigotas, apresentaram a modificação que resulta na substituição do aminoácido glicina por arginina na posição 16 da proteína do receptor. Estudos na população estadunidense mostraram que entre brancos a prevalência da variante arginina é de 39% e entre negros, de 50%. Tais valores são inferiores aos observados entre as pacientes no presente estudo<sup>21</sup>. Essa ocorrência provavelmente reflete a miscigenação da população brasileira. Quanto mais geneticamente diversa uma população, mais relevantes são os resultados que associam a presença de uma característica fisiológica a uma modificação genética. Sendo assim, a população estudada apresenta uma interessante característica com relação aos estudos genéticos e, em especial, aos estudos do polimorfismo do códon 16 do receptor beta-2 adrenérgico.

Entre os genótipos estudados, as pacientes homocigotas Arg16Arg apresentaram menor instabilidade hemodinâmica após o bloqueio anestésico, caracterizada por menor incidência de hipotensão arterial, redução menos acentuada dos valores pressóricos após o bloqueio anestésico e menor necessidade do vasopressor efedrina. Surpreendentemente, os resultados obtidos não corresponderam aos de um estudo semelhante, realizado em uma população de grávidas estadunidenses<sup>22</sup>, no qual as pacientes com o genótipo Gli16Gli apresentaram menor instabilidade hemodinâmica, com menor necessidade de vasopressores para manutenção de normotensão arterial.

Podem-se formular hipóteses para a disparidade dos resultados. Não foi calculado o tamanho da amostra, pois o desenho de estudo observacional não permitiu a caracterização prévia da distribuição genotípica da população selecionada. Assim,

a amostra pode ter sido insuficiente para expor a verdadeira relação do polimorfismo com a regulação hemodinâmica das pacientes. Outra hipótese seria a de que as diferenças com relação à distribuição genotípica encontrada neste estudo e aquelas observadas em outros relatos podem ser um indicio de que as populações possuem perfis genéticos muito diversos. A presença de diferenças genéticas não avaliadas (outros genes que influenciam a regulação pressórica) pode explicar a disparidade dos resultados.

Conclui-se que, na população brasileira, a presença homocigótica do polimorfismo do códon 16 do receptor beta-2 adrenérgico com genótipo Arg16Arg possivelmente confere maior estabilidade hemodinâmica às grávidas submetidas ao bloqueio subaracnoideo para cirurgia cesariana. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar o grau de associação entre o polimorfismo estudado e a regulação hemodinâmica após raquianestesia em pacientes grávidas e o seu efeito sobre a terapêutica da hipotensão arterial.

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Kharasch ED – Special issue on pharmacogenomics and anesthesia: work presented at the 2004 journal symposium. *Anesthesiology* 2005;102:493-494.
02. Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ – Principles of pharmacogenetics: implications for the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 2004;93:440-450.
03. Cheung VG, Spielman RS, Ewens KG et al. – Mapping determinants of human gene expression by regional and genome-wide association. *Nature*, 2005;437:1365-1369.
04. Mayeux R, Saunders AM, Shea S et al. – Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*, 1998;338:506-511.
05. Evans WE, McLeod HL – Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*, 2003;348:538-549.
06. Shastri BS – Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J*, 2006;6:16-21.
07. Weinshilboum R – Inheritance and drug response. *N Engl J Med*, 2003;348:529-537.
08. Bond C, LaForge KS, Tian M et al. – Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9608-9613.
09. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K et al. – The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. *Circulation* 2000;101:1366-1371.
10. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG et al. – Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-1512.
11. Kalow W – Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet*, 1956;268:576-577.
12. Sweeney BP – Do genes influence outcome from anaesthesia? *Br J Anaesth*, 2003;90:725-727.
13. Jensen FS, Schwartz M, Viby-Mogensen J – Identification of human plasma cholinesterase variants using molecular biological techniques. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:142-149.
14. Lieber CS – Cytochrome P-450E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev*, 1997;77:517-544.
15. Kundra P, Khanna S, Habeebullah S et al. – Manual displacement of the uterus during Caesarean section. *Anaesthesia*, 2007;62:460-465.
16. Chan WS, Irwin MG, Tong WN et al. – Prevention of hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: ephedrine infusion versus fluid preload. *Anaesthesia*, 1997;52:908-913.
17. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T – Prophylactic ephedrine prevents hypotension during spinal anesthesia for Caesarean delivery but does not improve neonatal outcome: a quantitative systematic review. *Can J Anaesth*, 2002;49:588-599.
18. Zaugg M, Schaub MC – Genetic modulation of adrenergic activity in the heart and vasculature: implications for perioperative medicine. *Anesthesiology*, 2005;102:429-446.
19. Dishy V, Sofowora GG, Xie HG et al. – The effect of common polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on agonist-mediated vascular desensitization. *N Engl J Med*, 2001;345:1030-1035.
20. Gratz G, Fortin J, Labugger R et al. – beta-2 Adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension* 1999;33:1425-1430.
21. Castellano M, Rossi F, Giacche M et al. – Beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotypes. *Hypertension*, 2003;41:361-367.
22. Smiley RM, Blouin JL, Negron M et al. – beta2-adrenoceptor genotype affects vasopressor requirements during spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology*, 2006;104:644-650.
23. Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R – Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques*, 1991;10:506-513.
24. Hall PA, Bennett A, Wilkes MP et al. – Spinal anaesthesia for Caesarean section: comparison of infusions of phenylephrine and ephedrine. *Br J Anaesth*, 1994;73:471-474.
25. Magalhães E, Goveia CS, Ladeira LCA et al. – Efedrina versus fenilefrina: prevenção de hipotensão arterial durante anestesia raquídea para cesariana e efeitos sobre o feto. *Rev Bras Anestesiologia*, 2009;59:11-20.

**Resumen:** Magalhães E, Gomes MDA, Barra GB, Govêia CS, Ladeira LCA. Evaluación de la Influencia del Polimorfismo del Codón 16 del Receptor Beta-2 Adrenérgico en la Incidencia de Hipotensión Arterial y Uso de Efedrina en Embarazadas Sometidas a la Anestesia Subaracnoidea.

**Justificativa y objetivos:** El gen del receptor beta-2 adrenérgico posee diversos polimorfismos. Estudios recientes han venido demostrando su importancia clínica. El objetivo de este trabajo, fue evaluar la influencia del polimorfismo Arg16Gli en la incidencia de hipotensión arterial y el uso de efedrina en parturientas sometidas al bloqueo subaracnoideo para cesárea.

**Método:** Parturientas sanas (ASA I y II) fueron sometidas a la anestesia raquídea para la realización de cesárea electiva (n = 50). Efedrina fue administrada en los casos de hipotensión arterial. La incidencia de hipotensión arterial y la dosis requerida de efedrina para la corrección de la presión arterial fueron comparadas entre los diferentes genotipos encontrados.

**Resultados:** El genotipo que más prevaleció fue el Arg16Gli (60%, n = 30) seguido por el Gli16Gli (26%, n = 13) y Arg16Arg (14%, n = 7). No se observaron diferencias entre las características básicas de los genotipos. Con relación al genotipo Arg16Arg, el genotipo Gli16Gli presentó un aumento de la razón de riesgo de hipotensión arterial (hazard ratio) de 3,95 veces (IC 95% 0,86-18,11; p = 0,076), mientras que el genotipo Arg16Gli presentó un aumento de 4,83 veces (IC 95% 1,13-20,50; p = 0,033). Las parturientas con genotipo Arg16Arg, necesitaron como promedio 6,4 ± 8,5 mg de efedrina para la corrección de la hipotensión arterial, mientras que las del genotipo Arg16Gli necesitaron 19,5 ± 15,9 mg (p = 0,0445; IC 95% 0.3325-25.78) y las del tipo Gli16Gli 19,2 ± 14,3 (p = 0,0445, IC 95% 0.3476-25.26).

**Conclusiones:** Los resultados mostraron que la variante genética Arg16Arg presenta una menor incidencia de hipotensión arterial y que menores dosis de efedrina fueron necesarias para el reestablecimiento de la normotensión arterial en las pacientes con ese perfil genético. Concluimos que el genotipo Arg16Arg le da una mayor estabilidad de presión a las parturientas sometidas a la anestesia raquídea para cesárea.