



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
MÉDICO-CIRURGICAS

MARA APARECIDA MARICATO POMA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES SUBMETIDOS À SEDAÇÃO COM
PROPOFOL ESTRATIFICADOS POR GENOTIPAGEM DE ALVOS
RELACIONADOS AO METABOLISMO DO FÁRMACO (UGT1A9, CYP2B6 E CYP2C9)**

FORTALEZA

2020

MARA APARECIDA MARICATO POMA

PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES SUBMETIDOS À SEDAÇÃO COM
PROPOFOL ESTRATIFICADOS POR GENOTIPAGEM DE ALVOS
RELACIONADOS AO METABOLISMO DO FÁRMACO (UGT1A9, CYP2B6 E CYP2C9)

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médico-cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Médico-cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P842p Poma, Mara Aparecida Maricato.

Perfil clínico de pacientes submetidos à sedação com propofol estratificados por genotipagem de alvos relacionados ao metabolismo do fármaco (UGT1A9, CYP2B6 E CYP2C9) / Mara Aparecida Maricato Poma. – 2020.

94 f. : il.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho.

1. Propofol. 2. Anestesia Intravenosa. 3. Polimorfismo Genético. 4. Farmacogenética. 5. Metabolismo.
I. Título.

CDD 617

MARA APARECIDA MARICATO POMA

PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES SUBMETIDOS À SEDAÇÃO COM
PROPOFOL ESTRATIFICADOS POR GENOTIPAGEM DE ALVOS
RELACIONADOS AO METABOLISMO DO FÁRMACO (UGT1A9, CYP2B6 E CYP2C9)

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Ciências Médico-cirúrgicas, do Departamento de Cirurgia, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências Médico-cirúrgicas.

Defesa em: 16/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Antônio Costa de Albuquerque
Membro da Banca Avaliadora
Universidade Federal de Sergipe

Profa. Dra Claudia Regina Fernandes
Membro da Banca Avaliadora
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Carlos Roberto Koscky Paier
Membro da Banca Avaliadora
Universidade Federal do Ceará/NPDM

Prof. Dr. Howard Lopes Ribeiro Junior
Membro da Banca Avaliadora
Universidade Federal do Ceará/NPDM

AGRADECIMENTOS

Primeiro a Deus pelo dom da vida, por me mostrar a cada dia o caminho do progresso.

Ao Professor Doutor **Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos**, Coordenador do Programa de Pós Graduação em Ciências Médico-Cirúrgicas do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará que gentilmente colocou o Departamento de Cirurgia à disposição para o desenvolvimento da pesquisa.

Ao Professor Doutor **Manoel Odorico de Moraes Filho**, orientador grande profissional e pesquisador, pela oportunidade e atenção a mim dispensada.

À Professora Doutora **Claudia Regina Fernandes** minha grande incentivadora, um exemplo a ser seguido, pelo auxílio na realização deste estudo.

Ao Professor Doutor **Howard Lopes Ribeiro Junior**, pela imensa disponibilidade e dedicação, uma pessoa ímpar, de inteligência admirável.

Ao Professor Doutor **Carlos Roberto Koscky Paier**, pela sua atitude de me abrir as portas aos conhecimentos de um mundo novo, “a genética”, me facilitando o aprendizado e me guiando os passos para realizar esse sonho.

Aos chefes do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Walter Cantídeo, Doutor **Geraldo Gonçalves da Silveira** e ao **Doutor Klenilton Cesar Matos Lopes** pela compreensão e apoio à capacitação.

À todos os colegas de trabalho do serviço de Endoscopia do HUWC, pela participação e colaboração.

A Doutora **Tayalles Tavares Leite**, pelo apoio e parceria na execução dessa pesquisa.

Aos **PACIENTES** que aceitaram participar desse projeto de pesquisa, acreditando no benefício da mesma. Às secretárias da Pós-graduação em cirurgia da Universidade Federal do Ceará, **Maria Luciene Vieira de Oliveira** e **Magda** que são imprecidíveis no apoio aos alunos.

Aos meus grandes **amores**, meu esposo Rodrigo e meus filhos Mayana e Vitor que só pelo fato de existirem, já completam a minha felicidade, são meu porto seguro de todos os dias.

À minha mãe **Norail Oliveira Maricato**, vida de amor incondicional, pela força e presença em meus sonhos acreditando sempre na minha vitória.

A todos **familiares e amigos**, que colaboraram de forma direta ou indireta para a realização desse trabalho. transmitindo sempre carinho, incentivo e confiança.

RESUMO

O uso do Propofol como anestésico hipnótico endovenoso tem sido cada vez mais amplo. Seu sucesso é atribuído à suas propriedades farmacocinéticas com rápido início de ação, curta duração e efeitos colaterais mínimos. Este fármaco é apropriado para indução e manutenção de anestesia, sedação em unidades de terapia intensiva e procedimentos ambulatoriais. Contudo, poucos estudos relatam o impacto de polimorfismos genéticos frente ao metabolismo do propofol em distintas populações, porém, sempre associado à outros fármacos. Além disto, o impacto dos polimorfismos c.516G>T (rs3745274), c.98T>C (rs72551330), e c.1075A>C (rs1057910) dos genes *CYP2B6*, *UGT1A9* e *CYP2C9*, respectivamente, no metabolismo do propofol como fármaco único se mantém desconhecido e inédito em nossa população. Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi associar aspectos clínicos de pacientes submetidos à sedação com propofol, estratificados por genotipagem de genes relacionados ao metabolismo do fármaco em uma parte da população do nordeste brasileiro. Foram recrutados 124 pacientes, de ambos os sexos, candidatos à colonoscopia sob sedação com propofol como fármaco único no serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Walter Cantídio-UFC/CE. Durante o procedimento foram registrados: idade, sexo, IMC, classificação ASA, dose total do propofol, dose do propofol em que dormiu, dose do propofol em que acordou, tempo de despertar e, a cada 5 min, variáveis hemodinâmicas (FC, PANI, SAT O₂, TIVA Cef, TCI Plasma e BIS). Amostras de sangue periférico dos pacientes foram destinadas à discriminação alélica por PCR quantitativo em tempo real (qPCR). Quanto aos aspectos clínicos, dentre todas as variáveis analisadas dos 124 pacientes submetidos a sedação por propofol, como fármaco único, verificamos que o sexo do paciente foi o achado clínico mais relevante, especialmente quando se avaliou a concentração da dose de indução do propofol. Dentre todas as variáveis analisadas, foi destacado que a concentração efetiva de propofol foi maior no sexo masculino (2.77 ± 0.61 µg/mL), quando comparados ao sexo feminino (2.54 ± 0.52 µg/mL), para um mesmo valor de BIS ($\cong 96$, para ambos os sexos) reforçando o fato de que a concentração plasmática de propofol depende de fatores como idade, peso corporal, dose, taxa de infusão, débito cardíaco e, também, do sexo do paciente. Verificou-se que a presença da variante polimórfica GT e TT do SNP *CYP2B6* rs3745274 estiveram associadas a menores valores de frequência cardíaca, de pressão arterial sistólica e diastólica e de valores de BIS quando comparados aos pacientes com genótipo selvagem homozigoto GG, no processo de evolução anestésica e na avaliação dos distintos modelos genéticos utilizados. Por outro lado, os pacientes GT e TT tiveram valores de TCI Efetor, TCI plasma e de concentração de propofol ao despertar (exclusivamente para pacientes com genótipo TT) superiores quando avaliados frente aos pacientes GG. Foi sugerido que essa alteração c.516G>T se correlaciona com a taxa de biotransformação rápida do propofol também quando este é administrado de forma única, mesmo quando se analisa uma distinta população. Foi identificado uma importante participação da variante polimórfica C no genótipo heterozigótico do SNP rs1057910 do gene *CYP2C9*, influenciando uma diminuição dos valores de TCI Plasma e TIVA CEF, em toda a evolução sedativa, sendo significativo mais especificamente no tempo T25. Além disto, pela análise multivariada, os resultados aqui apresentados demonstraram que o modelo de heterozigose dominante (AA selvagem versus CA heterozigoto) deste SNP correspondeu a um fator preditivo significativo relacionado a diminuição da dose total de propofol utilizada ($B = -74.161 \pm 26.820$). Concluiu-se que os polimorfismos rs1057910 e rs3745274 afetam o metabolismo do propofol em pacientes submetidos exclusivamente à este fármaco.

Palavras-chave: Propofol. Anestesia Intravenosa. Metabolismo. Polimorfismo Genético. Farmacogenética. Genótipo.

ABSTRACT

The use of Propofol as an intravenous hypnotic anesthetic has been increasingly widespread. Its success is attributed to its pharmacokinetic properties with fast onset, short duration and minimal side effects. This drug is suitable for induction and maintenance of anesthesia, sedation in intensive care units and outpatient procedures. However, few studies report the impact of genetic polymorphisms on propofol metabolism in different populations, however, always associated with other drugs. In addition, the impact of the c.516G> T (rs3745274), c.98T> C (rs72551330), and c.1075A> C (rs1057910) polymorphisms of the CYP2B6, UGT1A9 and CYP2C9 genes, respectively, on propofol metabolism as a drug unique remains unknown and unprecedented in our population. In this context, the objective of the present study was to associate clinical aspects of patients submitted to sedation with propofol, stratified by genotyping of genes related to the metabolism of the drug in a part of the population of northeastern Brazil. 124 patients were recruited, of both sexes, candidates for colonoscopy under sedation with propofol as a single drug in the Digestive Endoscopy service of Hospital Walter Cantídio-UFC / CE. During the procedure, age, sex, BMI, ASA classification, total dose of propofol, dose of propofol in which he slept, dose of propofol in which he woke up, time of awakening and, every 5 min, hemodynamic variables (HR, PANI) were recorded, SAT O₂, TIVA CEF, TCI Plasma and BIS). Peripheral blood samples from patients were allocated to allelic discrimination by quantitative real-time PCR (qPCR). As for the clinical aspects, among all the variables analyzed of the 124 patients submitted to propofol sedation, as a single drug, we found that the patient's gender was the most relevant clinical finding, especially when the concentration of the propofol induction dose was evaluated. Among all the variables analyzed, it was highlighted that the effective concentration of propofol was higher in males ($2.77 \pm 0.61 \mu\text{g} / \text{mL}$), when compared to females ($2.54 \pm 0.52 \mu\text{g} / \text{mL}$), for the same BIS value ($\cong 96$, for both sexes) reinforcing the fact that the plasma concentration of propofol depends on factors such as age, body weight, dose, infusion rate, cardiac output and also the patient's sex. It was found that the presence of the polymorphic variant GT and TT of SNP CYP2B6 rs3745274 were associated with lower values of heart rate, systolic and diastolic blood pressure and BIS values when compared to patients with homozygous wild genotype GG, in the evolution process anesthetic and in the evaluation of the different genetic models used. On the other hand, GT and TT patients had higher values of effector TCI, plasma TCI and propofol concentration at awakening (exclusively for patients with TT genotype) when compared to GG patients. It has been suggested that this c.516G> T change correlates with the rate of rapid biotransformation of propofol even when it is administered in a single way, even when analyzing a different population. An important participation of the polymorphic variant C was identified in the heterozygous genotype of the SNP rs1057910 of the CYP2C9 gene, influencing a decrease in the values of TCI Plasma and TIVA CEF, throughout the sedative evolution, being significant more specifically in time T25. In addition, by multivariate analysis, the results presented here demonstrated that the dominant heterozygosis model (wild AA versus heterozygous CA) of this SNP corresponded to a significant predictive factor related to the decrease in the total propofol dose used ($B = -74,161 \pm 26,820$). It was concluded that the rs1057910 and rs3745274 polymorphisms affect the metabolism of propofol in patients submitted exclusively to this drug.

Keywords: Propofol. Intravenous anesthesia. Metabolism. Genetic polymorphism. Pharmacogenetics. Genotype.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do propofol, 2,6-diisopropilfenol.	14
Figura 2: Estrutura do receptor GABAA.	16
Figura 3: Via metabólica do propofol. CYP citocromo P450, UDP uridina 5'-difosfato.	27
Figura 4: Graficos de distribuição alélica dos polimorfismos c.516G>T, c.98T>C, c.1075A>C ,respectivamente dos genes <i>CYP2B6</i> (rs3745274), <i>UGT1A9</i> (rs72551330), gene <i>CYP2C9</i> (rs1057910), obtidos por ensaios de qPCR.	38
Figura 5: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124).	45
Figura 6: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.	46
Figura 7: Representação gráfica dos valores de TCI EFETOR de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.	46
Figura 8: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.	47
Figura 9: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.	47
Figura 10: Representação gráfica dos valores de TCI EFETOR de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.	48
Figura 11: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.	48
Figura 12: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.	49
Figura 13: Representação gráfica dos valores de TCI EFETOR de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.	49
Figura 14: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.	50
Figura 15: Representação do cromossomo 19 e a indicação (seta escura) da localização do polimorfismo rs3745274 do gene <i>CYP2B6</i> .	51
Figura 16: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do rs3745274 do gene <i>CYP2B6</i> , descritos pelos modelos de distribuição genotípica, dominante e recessivo.	57
Figura 17: Representação do cromossomo 2 e a indicação (seta escura) da	58

localização do polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9*.

Figura 18: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do rs72551330 do gene *UGT1A9*. 62

Figura 19: Representação do cromossomo 10 e a indicação (seta escura) da localização do polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2C9*. 63

Figura 20: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do SNP rs1057910 do gene *CYP2C9*. 67

Figura 21: Representação gráfica dos valores de consumo de propofol estratificados pelos genótipos dos polimorfismos avaliados. 68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Genes e polimorfismos, sua nomenclatura, alelo selvagem, sonda Taqman® e seu alelo.	39
Tabela 2: Lista de modelos genéticos de associação aplicados para cada polimorfismo.	40
Tabela 3: Caracterização dos pacientes submetidos à anestesia por propofol de acordo com idade, sexo, IMC e classificação ASA.	42
Tabela 4: Caracterização clínica dos pacientes submetidos a sedação para colonoscopia com Propofol estratificados pelo sexo, classificação da ASA e IMC.	43
Tabela 5: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs3745274.	52
Tabela 6: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs3745274.	53
Tabela 7: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs3745274.	55
Tabela 8: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol ministrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs3745274.	55
Tabela 9: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs72551330.	59
Tabela 10: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs72551330.	60
Tabela 11: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs72551330.	61
Tabela 12: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol ministrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs72551330.	61
Tabela 13: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs1057910.	64
Tabela 14: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs1057910.	65
Tabela 15: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs1057910.	66

Tabela 16: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol administrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs1057910. 66

Tabela 17: Análise de regressão linear múltipla para as variáveis clínicas como preditoras no consumo de propofol nos procedimentos de colonoscopia. 69

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
BEB	Back Extraction Buffer
BIS	Índice Bispectral
CIOA	Consciência Intraoperatória Acidental
DNA	Ácido desoxiribonucléico
dp	Desvio Padrão
EDTA	Etileno di amina tetra acético
ECG	Eletrocardiografia
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
FC	Frequência cardíaca
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HD	Heterozigose Dominante
HR	Heterozigose Recessiva
IAC	Infusão Alvo Controlada
IMC	Índice de massa corpórea
Kg	Kilograma
L	Litro
MGD	Modelo Genético de Dominância
MGR	Modelo Genético de Recessividade
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
PAS	Pressão arterial sistólica
qPCR	PCR quantitativo em tempo real
RNA	Ácido ribonucléico
RPM	Rotações por minuto
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Single Nucleotide Polimorphism
UFC	Universidade Federal do Ceará
UGT	UDP-glucuronosiltransferase
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TCI	Infusão alvo controlada
TIVA	Anestesia venosa total
° C	Grau Celsius
pH	Ponto de Hidrogenação
mg	Miligrama
mL	Mililitro

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Propofol	13
1.1.1 Definição	13
1.1.2 Estrutura química	14
1.1.3 Mecanismo de ação	15
1.1.4 Dosagem	17
1.1.5 Modelos farmacocinéticos	18
1.1.6 Farmacocinética	19
1.1.6.1 Distribuição	19
1.1.6.2 Metabolização e excreção	19
1.1.6.3. Efeitos adversos do propofol	21
1.1.6.4. Contra-indicação	21
1.1.7 Farmacodinâmica	21
1.1.7.1 Sistema Nervoso Central	21
1.1.7.2 Amnésia	22
1.1.7.3 Monitorização do nível de consciência	22
1.1.7.4 BIS Vista®	23
1.1.7.5 Cardiovascular	24
1.1.7.6 Respiratório	25
1.1.7.7 Outras ações do propofol	25
1.1.7.8 Variabilidade clínica do propofol	25
1.1.7.9 Biotransformação do propofol	26
1.1.7.9.1 UDP-Glucuronosiltransferases	27
1.1.7.9.2 Citocromo P450	28
1.1.8 Propofol e Polimorfismo	30
2 OBJETIVOS	33
2.1 Objetivo geral	33
2.2 Objetivos específicos	33
3 MATERIAS E MÉTODOS	34
3.1 Aspectos éticos	34
3.2 Delineamento do estudo e recrutamento dos pacientes	34

3.3 Critérios de inclusão	34
3.4 Critérios de exclusão	34
3.5 Condução da pesquisa	35
3.5.1 Avaliação clínica da resposta ao propofol	34
3.5.2 Estudo de Genotipagem	37
3.5.2.1 Discriminação alélica por PCR quantitativo em tempo real (qPCR)	37
3.5.2.1.1 Extração do DNA genômico	37
3.5.2.1.2 PCR quantitativo	37
3.6 Análises estatísticas	39
4 RESULTADOS	42
4.1 Caracterização dos pacientes	42
4.2 Análise dos polimorfismos por PCR em tempo real	50
4.2.1 Análise do polimorfismo rs3745274 do gene <i>CYP2B6</i>	50
4.2.2 Análise do polimorfismo rs72551330 do gene <i>UGT1A9</i>	58
4.2.3 Análise do polimorfismo rs1057910 do gene <i>CYP2C9</i>	63
4.3 Associação entre o consumo total de Propofol no procedimento realizado frente a estratificação dos pacientes pelos genótipos avaliados	68
4.4 Análise Multivariada entre os parâmetros clínicos e genéticos como fatores preditivos da dose de Propofol	69
5 DISCUSSÃO	71
6 CONCLUSÕES	77
REFERÊNCIAS	78
APENDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA	84
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	85
APÊNDICE C – CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO COMITÊ DE ÉTICA	87
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	88

1 INTRODUÇÃO

Se não fosse a grande variabilidade entre os indivíduos, a medicina também poderia ser "uma ciência e não uma arte". Os pensamentos do Dr William Osler em 1892 refletem a visão da medicina nos últimos 100 anos. O papel dos médicos em fazer os julgamentos necessários sobre os medicamentos que prescrevem é frequentemente referido como uma arte, refletindo a falta de dados objetivos disponíveis para tomar decisões personalizadas para pacientes individuais. Pouco mais de cem anos depois, estamos prestes a ser capazes de identificar diferenças herdadas entre indivíduos que podem prever a resposta de cada paciente a um medicamento. Essa capacidade trará amplos benefícios na descoberta, desenvolvimento e disponibilidade de medicamentos. Dr William Osler, se estivesse vivo hoje, estaria repensando sua visão da medicina como arte e não ciência (ROSES, 2000).

A publicação do genoma humano na íntegra em 2003 sinalizou uma nova aurora na busca de uma compreensão maior e mais completa das variações que governam os genes e as proteínas que eles expressam, à medida que a ciência médica entra na era pós-genômica, acompanhada de avanços cada vez maiores nas tecnologias de sequenciamento rápido de DNA, prevê-se que o conhecimento adquirido com o o projeto do genoma humano será fundamental para o avanço da farmacogenética e da medicina personalizada (BEHROOZ, 2015).

Uma parte substancial da variabilidade interindividual em resposta a medicamentos e xenobióticos está relacionada ao comprometimento geneticamente determinado no metabolismo dos medicamentos. Várias enzimas metabolizadoras de fármacos são polimórficas em seres humanos e frequentemente os polimorfismos estão fortemente relacionados à biodisposição alterada dos fármacos e ao risco de desenvolver efeito ineficaz ou adversos. Vários medicamentos utilizados na prática anestésica sofrem metabolismo polimórfico, dentre eles o propofol é um fármaco que apresenta grande variabilidade clínica (RESTREPO et al., 2009).

1.1 Propofol

1.1.1 Definição

O propofol é um agente hipnótico sedativo intravenoso que causa perda de consciência rápida e confiável, seu sucesso no cenário clínico se deve ao seu rápido início de ação, curta duração e efeitos colaterais mínimos. Devido à sua propriedade de anestésico lipofílico

potente é usado para indução, manutenção de anestesia, sedação processual durante procedimentos diagnósticos e terapêuticos, em unidades de terapia intensiva e procedimentos ambulatoriais. O seu uso tem se ampliado cada vez mais, além da sala cirúrgica (FENG; KAYE; BELANI, 2017; ZHONG, et al., 2017).

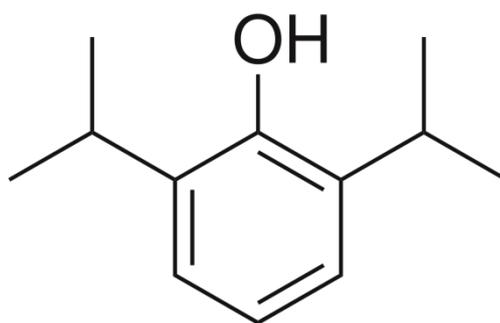
Nas três décadas desde sua descoberta, o propofol tornou-se o anestésico geral mais comumente usado para procedimentos cirúrgicos em humanos (KARUNANITHI, et al., 2020).

1.1.2 Estrutura química

A fórmula empírica do propofol é $C_{12}H_{18}O$, com dois grupos isopropilo posicionados em cada lado de um grupo hidroxilo na posição orto num anel fenol (BAKER; NAGUIB, 2005).

O propofol é um dos compostos do grupo alquilfenol com propriedades anestésicas, é quimicamente descrito como (2,6-di-isopropilfenol) uma solução isotônica, com um pKa de 11,1 a 20 ° C, peso molecular de 178,27 Da, coeficiente de partição octanol / água para propofol de 6761 a um pH de 6-8,5, seu ponto de fusão é de 18 ° C e, portanto, deve ser armazenado à temperatura (SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018; CHIDAMBARAN, et al., 2015) (Figura 1).

Figura 1: Estrutura química do propofol, 2,6-diisopropilfenol.



Fonte: Adaptado de Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol.

Sendo insolúvel em água, é formulado em uma emulsão lipídica branca de óleo com água. A forma de emulsão é útil para a administração intravenosa de agentes solúveis em gordura, mas também apresenta veículos inerentemente instáveis que fornecem meios férteis para bactérias e sua proliferação carregando o risco potencial de sepse iatrogênica após a contaminação. A maioria das formulações inclui um emulsificante e agentes bacteriostáticos, como ácido etilenodiaminatetraacético (EDTA), metabissulfito de sódio ou álcool

benzílico. O propofol é facilmente oxidado em quinona, o que torna a suspensão de cor amarela após aproximadamente 6 horas de exposição ao ar, essa reação é aumentada pela presença de metabissulfito de sódio (CHIDAMBARAN et al., 2015).

O propofol originalmente foi desenvolvido no Reino Unido pela *Imperial Chemical Industries* após pesquisas sobre o efeito sedativo de derivados do fenol em modelos animais. Suas propriedades anestésicas foram relatadas pela primeira vez em 1973. Os primeiros ensaios clínicos de Propofol usaram uma emulsão contendo óleo de rícino polietoxilado (Cremophor EL), porém esta formulação foi retirada porque o agente estabilizador causou reações anafiláticas (BAKER, MOHAMED, 2005).

Estudos posteriores usando outras emulsões à base de água e lipídios foram conduzidos na Europa em 1983 e nos Estados Unidos em 1984. Em 1986, o Propofol foi introduzido para uso terapêutico como uma emulsão lipídica no Reino Unido e na Nova Zelândia. O propofol (Diprivan®) recebeu a aprovação da FDA em outubro de 1989 e contém como ingredientes óleo de soja (100 mg / mL), glicerol (22,5 mg / mL), lecitina de ovo (12 mg /mL) e propofol como ingrediente ativo (MAGELLA; CHEIBUB,1990; SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

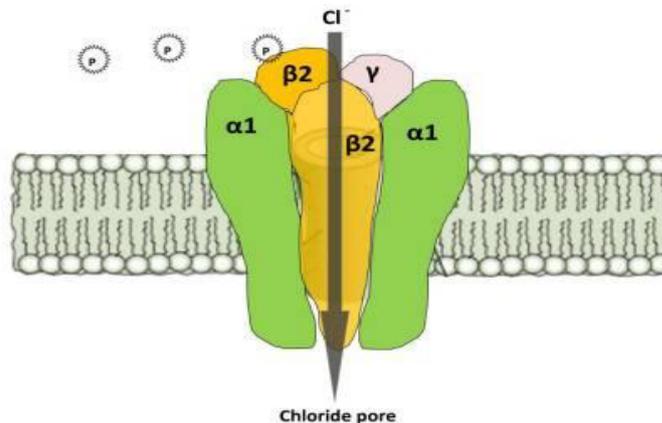
A injeção intravenosa de uma dose terapêutica de propofol produz hipnose rapidamente com excitação mínima, geralmente 40 segundos após o início de uma injeção (o tempo para a circulação cérebro-braço) (FENG, AIDEN Y et al, 2017).

1.1.3 Mecanismo de ação

O propofol exerce sua ação por meio da interação com o sistema neurotransmissor inibitório do ácido γ -aminobutírico (GABA), que é o principal neurotransmissor inibitório dentro do sistema nervoso central (SNC). Ativando o receptor GABA tipo A ($GABA_A$) que é um canal de íons dependentes de ligantes no cérebro, composto por cinco subunidades de glicoproteínas (α , β , γ , δ , ϵ e ρ) que se agrupam, formando uma estrutura pentamérica contendo um canal central de cloreto (CHIDAMBARAN et al., 2015) (Figura 2).

A ligação da molécula de propofol ao receptor tipo $GABA_A$ na subunidade β produz anestesia aumentando a atividade desses receptores inibitórios pelo mecanismo de aumento do influxo de íons cloreto para dentro da célula, hiperpolarizando a membrana pós-sináptica e impedindo a despolarização neuronal. Este efeito é dependente da dose, em baixas concentrações, potencializa as correntes de cloreto internas ativadas por GABA, enquanto em concentrações mais altas ativa diretamente a abertura do canal (FENG et al., 2017) (SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

Figura 2: Estrutura do receptor GABA_A.



Fonte:: adaptado de <https://www.labroots.com/tag/gaba-receptors/trending/page/2>

O propofol também influencia os mecanismos pré-sinápticos da transmissão GABAérgica, como a captação e liberação de GABA. Foi mostrado por Imperato A. e cols., que o propofol bloqueia seletivamente a liberação de acetilcolina nas vias basocortical e septo-hipocampal que estão sob inervação tônica pela entrada GABAérgica (CHIDAMBARAN; COSTANDI; D'MELLO, 2015).

No entanto, o mecanismo de ação do propofol ainda não é totalmente esclarecido, existindo na literatura vários estudos explorando a participação de outros receptores, tais como:

a) Os canais de sódio essenciais para a geração de potenciais de ação em todos os tipos de células excitáveis (SEDWICK, 2018).

b) Os receptores de glutamato, reduzindo os níveis deste neurotransmissor excitatório no meio extracelular, por inibir a sua liberação ou aumentando a captação de glutamato, dependente do canal de sódio (ZHAN et al., 2001).

c) Além disso, o propofol também resulta em uma ativação dependente da concentração dos receptores inibidores da glicina no nível da medula espinhal, receptores de serotonina (5-hidroxi triptofano), o que pode explicar sua ação antiemética, e bloquear os receptores de N-metil-D-aspartato e diminuir o influxo de cálcio por meio dos canais lentos de cálcio (HALES; LAMBERT; 1991; MACHU; HARRIS, 1994).

1.1.4 Dosagem

A dose de indução em adultos é de 1,5 a 2,5 mg.kg, e os níveis plasmáticos para alcançar inconsciência é de 2 a 6 µg/ml. A dose é maior em crianças e menor em idosos e em pacientes com comorbidades. Também será reduzida com a administração de fármacos adjuvantes e/ou opioides. A taxa de infusão para a manutenção de hipnose varia de 100 a 200 µg/kg.min e para sedação, de 25 a 75 µg/kg.min. O despertar ocorre nas concentrações plasmáticas de 1 a 1,5 µg/ml, geralmente quando a concentração plasmática cai 50% da inicial. Existem vários esquemas de dosagem de propofol, no entanto, devido à variabilidade na dose necessária para atingir determinados objetivos clínicos, estes devem ser consideradas apenas diretrizes de dosagem aproximadas. A administração de propofol deve ser titulada de acordo com o efeito clínico (BRYSON; FULTON; FAULDS, 1995).

O propofol pode ser administrado de várias formas: doses em *bolus*, intermitentes e em infusão contínua. Em infusão contínua, obtém-se concentração plasmática constante, pois à medida que o fármaco sofre redistribuição e metabolização, nova oferta de fármaco está sendo realizada, mantendo-se, assim, a concentração plasmática desejada. A infusão contínua pode ser realizada de duas formas: A primeira, com auxílio de bomba de infusão manual, onde a dose a ser utilizada é calculada pelo anestesiológico que regula a bomba de acordo com a necessidade. A segunda, com auxílio de bomba de infusão dotada de um sistema de IAC (infusão alvo controlada) ou TCI (*Target controlled infusion*). Nesse caso, apenas a concentração-alvo é informada à bomba, que possui um sistema computadorizado com o modelo farmacocinético do fármaco e controla a dose a ser administrada de acordo com as mudanças de alvo informadas pelo anestesiológico. Os softwares das bombas processam cálculos em tempo real, utilizando equações matemáticas que descrevem a forma como o propofol se desloca entre os compartimentos corporais. Essas bombas são capazes de estimar a concentração tanto no plasma como no local de efeito ou biofase (NORA, 2008; WEBER et al., 2016).

A infusão contínua possui a vantagem de indução e manutenção mais estável da anestesia, com menos efeito colateral e despertar mais suave; isso devido à eliminação das variações que determinam os picos e os vales da concentração sanguínea que também se refletem na biofase e, portanto, no efeito terapêutico desejado (SHORT et al., 1994).

1.1.5 Modelos farmacocinéticos

Um modelo farmacocinético é a descrição do comportamento do fármaco, pois é ele quem descreve quais as velocidades de passagem entre os compartimentos corporais, o metabolismo e a Ke_0 , entre outras informações (NORA, 2008).

O propofol é descrito pelo modelo farmacocinético tricompartmental. Nesse modelo, os compartimentos são didaticamente divididos em V1 (representado pelo sangue e órgãos ricamente vascularizados – compartimento central), V2 (vísceras e músculos) e V3 (tecido adiposo). As taxas de transferências entre dois compartimentos são representados pela constante K. Exemplificando, K13 seria a constante de transferência de K1 para K3 e K31 o contrário. Já K10 representa a taxa de eliminação do fármaco e Ke_0 a velocidade com que a droga deixa V1 em direção à biofase (CANGIANI et al., 2017).

Na prática clínica, dois modelos farmacocinéticos são comumente disponibilizados na maioria das bombas infusoras, que são os modelos de Marsh e Schnider. O modelo de Marsh marcou o início do uso comercial da anestesia alvo-controlada em 1997, é o modelo que possui mais estudos publicados, o que o torna mais popular. Na época em que foi desenvolvido, não se dispunha de monitorização da consciência e estimou-se o tamanho dos compartimentos corporais pelo peso corporal total ($V_1 = 0,228$ L/kg, $V_2 = 0,463$ L/kg e $V_3 = 2,893$ L/kg). Nesse modelo o volume V1 depende do peso do paciente de maneira diretamente proporcional (V_1 , V_2 , V_3) são uma função linear do peso do paciente, enquanto as taxas de transferência intercompartimental (k_{12} , k_{21} , k_{13} , k_{31}) são constantes fixas. O modelo de Marsh original foi substituído pelo Marsh modificado (Fast Marsh) na maioria das bombas após seu lançamento e é o que se encontra disponível nas bombas atuais, com o Ke_0 de 1,21 min. (WEBER et al. 2016).

Em contraste, o modelo de Schnider confere um caráter mais preciso *a priori* pois considera as covariáveis idade, peso, altura e massa magra para o cálculo da infusão. O seu V1 é fixo em 4,27 L, ou seja, independentemente do peso ou da idade do paciente, a carga infundida inicialmente será a mesma, o V_1 , V_3 , k_{13} e k_{31} também são fixos e usam a idade como covariável no cálculo de V_2 , k_{12} e k_{21} . Para o cálculo da taxa de depuração metabólica é utilizado o peso corporal magro, sexo, massa corporal total e altura como covariáveis. Esse modelo tem um Ke_0 de 0,456 min e foi desenvolvido a partir de uma combinação de modelos de farmacocinética e farmacodinâmica (ABSALOM et. al., 2009; SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

1.1.6 Farmacocinética

O propofol é administrado por via intravenosa, não é adequado para administração por outras vias, apresenta baixa biodisponibilidade oral causada por um alto efeito de primeira passagem e por apresentar alta taxa de extração hepática de mais de 90% (UCHEGBU et al., 2014).

1.1.6.1 Distribuição

Pela sua alta lipossolubilidade, o propofol atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, produzindo perda da consciência a uma velocidade que depende principalmente do débito cardíaco e também da velocidade de infusão. Seu volume de distribuição é de 2,8L.kg, implicando em grande deposição em músculos e gorduras. Possui meia vida de distribuição rápida de 1 a 9 minutos, a lenta de 21 a 56 minutos e uma alta taxa de depuração (29,4 ml.kg) pelo seu metabolismo e excreção (FENG et al, 2017).

O propofol se liga intensamente a proteínas plasmáticas (acima de 96%), principalmente à albumina e a eritrócitos, sua fração livre no plasma é de 1% e no líquido é de aproximadamente 31% (ENGDAHL *et al.*, 1998). Após a administração de uma dose em bolus, o tempo para compensar os efeitos clínicos é curto por sua rápida distribuição inicial. Na fase de redistribuição lenta, devido à grande solubilidade lipídica do propofol, o tecido adiposo tem uma grande capacidade de absorvê-lo, o que resulta em um volume aparente de distribuição equivalente a cerca de 3 a 4 vezes o peso do indivíduo. No entanto, mesmo após administração prolongada, a compensação dos efeitos clínicos ainda é razoavelmente rápida em comparação com outros hipnóticos intravenosos, porque a redistribuição da droga do compartimento lento para o central ocorre de forma lenta em comparação com as taxas de metabolismo e excreção (FENG et al., 2017).

1.1.6.2 Metabolização e excreção

A depuração metabólica (sistêmica) do propofol é uma das mais importantes diferenças farmacológicas e clínicas entre esse fármaco e os outros anestésicos venosos. (MANICA, 2018).

Após a infusão endovenosa do propofol, ele pode seguir dois caminhos principais de metabolização, a glucuronidação (53%) e a hidroxilação (38%). Na glucuronidação a principal enzima é a *Uridina Glucuroniltransferase UGT1A9* dos microsomas corticais hepáticos e renais, principalmente renais. A hidroxilação é executada principalmente pelo sistema Citocromo P450 (CYPs) hepático (CHIDAMBARAN, 2015).

O propofol possui metabolização hepática e extra-hepática, visto que a sua taxa de depuração é cerca de 30 ml/kg.min, esse valor excede ao fluxo sanguíneo hepático total (21 ml/kg.min). A metabolização hepática depende do fluxo sanguíneo hepático, que por sua vez depende do débito cardíaco. Reduções no fluxo sanguíneo hepático diminuem a taxa de metabolização do propofol. Estudos com humanos e animais demonstram que o propofol não altera a função hepática diretamente, pois a infusão de propofol aumenta a perfusão hepática devido ao maior fluxo sanguíneo arterial e venoso portal. No entanto, quando o débito cardíaco não é mantido, a perfusão hepática e renal pode ser comprometida (SIMONS et al., 1988).

A metabolização extra-hepática representa o percentual de 40% da depuração total do propofol, comprovada por Takizawa e colaboradores nos estudos do metabolismo do propofol durante o estágio anepático do transplante de fígado (TAKIZAWA et al., 2005). A presença de cirrose ou disfunção renal não altera significativamente a farmacocinética do propofol (BRYSON; FULTON; FAULDS, 1995).

Os rins e o intestino delgado são os principais órgãos de metabolização extra-hepática, contribuindo significativamente com 70% e 24% do metabolismo do propofol, respectivamente. Segundo Hiraoka e colaboradores, em um estudo que procurou determinar a contribuição de cada órgão para a depuração total do propofol, conclui-se que a depuração metabólica do propofol pelos rins é responsável por quase um terço da depuração corporal total e pode ser o principal contribuinte para a eliminação extra-hepática deste medicamento. Quanto ao pulmão, ainda está sendo discutido em vários estudos se o mesmo apresenta atividade de metabolização extra-hepática, ou se os pulmões são apenas um reservatório temporário de propofol que o libera mais tarde de volta à circulação (HIRAOKA, et al., 2005; HE et al., 2000).

Após ser metabolizado, 88% do propofol é excretado na urina em até 5 dias, sendo menos de 0,3% excretado como composto original. Essa longa meia-vida de eliminação terminal não é considerada clinicamente relevante (SIMONS et al., 1988). Os metabólitos fenólicos em geral raramente (<1% dos pacientes) resultam em coloração verde da urina, mas a excreção urinária de ácido úrico aumenta após a infusão de propofol, resultando em uma aparência turva da urina (BODENHAM et al., 1987).

B. Braun (Melsungen, Alemanha) lançou um espectrômetro comercialmente disponível e certificado clinicamente, capaz de medir a concentração de propofol no ar expirado. Apesar dessa forma de excreção ser extremamente pequena, a concentração do

propofol no gás eliminado é proporcional à fração livre plasmática (LORYAN et al., 2008; MEIERHENRICH et al., 2010; SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

1.1.6.3. Efeitos adversos do propofol

Os principais efeitos adversos da administração de propofol estão relacionados a alterações da fisiologia cardiopulmonar, incluindo a perda de reflexos nas vias aéreas, hipoventilação, apneia e hipotensão. A síndrome de infusão de propofol (PRIS), que inclui acidose metabólica grave, rabdomiólise, hipercalemia e colapso cardiovascular, é um efeito colateral frequentemente fatal que ocorre principalmente na administração de infusão prolongada de altas doses de propofol em crianças. O folheto informativo do Diprivan® desaconselha a administração de propofol >5 mg/kg.h por mais de 48 h (JEVTOVIC-TODOROVIC et al., 2013).

1.1.6.4 .Contra-indicação

O propofol é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao fármaco ou a qualquer um de seus componentes e para pacientes com distúrbios do metabolismo da gordura. Como um pequeno número de relatos de casos de reações anafiláticas e anafilactoides foi publicado, o folheto informativo do Diprivan® também desaconselha o uso do medicamento em pacientes com alergia a ovos, soja e seus produtos. No entanto, em dois grandes estudos retrospectivos, Asserhøj e colaboradores não conseguiram confirmar a ligação entre propofol e alergias alimentares (ASSERHØJ; MOSBECH.; KRØIGAARD; GARVEY, 2016).

1.1.7 Farmacodinâmica

1.1.7.1 Sistema Nervoso Central

Apesar de sabermos que o principal alvo molecular para o efeito do propofol no cérebro é o GABA_A receptor, ainda não temos conhecimento de como o propofol interrompe a transmissão neural e impede que o impulso nervoso viaje entre os neurônios (KHAN et al., 2014).

O propofol possui efeitos neuroprotetores, diminui o fluxo sanguíneo cerebral de modo dose-dependente, a pressão intracraniana, a taxa metabólica cerebral, a atividade talamocortical e da rede frontoparietal, mantendo a auto-regulação dinâmica e estática cerebral preservada (em doses de até 300 µg/kg.min) e a resposta vascular ao dióxido de

carbono. Esses efeitos favoráveis na fisiologia cerebral tornam o propofol um hipnótico quase ideal para anestesia em neurocirurgia. (FAN; ZHU, 2015).

O propofol tem atividade pró e anti-convulsiva. Por um lado, foram publicados vários relatos de convulsões e eventos excitatórios, como mioclonia e tremor, geralmente no início ou final da anestesia, esses eventos podem resultar da depressão preferencial das regiões subcorticais. Por outro lado, o propofol possui uma importância bem estabelecida no tratamento da epilepsia refratária (*status epilepticus*) (MURPHY, et al., 1992; SONG; YU, 2015; FENG, et al., 2017; SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

1.1.7.2 Amnésia

A forma mais básica de memória, o estímulo perceptivo, parece ser preservada até certo ponto. Os efeitos amnésicos do propofol não parecem ser causados por interferência na codificação da memória e uma dose baixa de propofol demonstrou induzir amnésia sem prejuízo no comportamento. A memória explícita parece ser mais afetada de maneira dependente da dose (VESELIS et al., 2008).

1.1.7.3 Monitorização do nível de consciência

A transição de um estado de vigília para um estado de perda da consciência por agentes anestésicos é acompanhada por profundas mudanças na atividade elétrica espontânea do cérebro que podem ser registradas a partir de um Eletroencefalograma (EEG). O EEG reflete a atividade sináptica composta dos potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios gerados pelos neurônios corticais (SEBEL, 1997). Os avanços da tecnologia de *hardware* do computador e dos algoritmos de processamento de sinais permitiram o processamento de sinais de EEG e o desenvolvimento de monitores que estimam a profundidade da anestesia quase on-line (PALANCA; MASHOUR; AVIDAN, 2009; SEBEL, 1997). A maioria dos agentes anestésicos (por exemplo, propofol, etomidato, pentobarbital ou halotano) produzem anestesia, aumentando a atividade dos receptores inibitórios do receptor GABA no cérebro. Isso se reflete em uma redução geral da atividade do EEG, acentuada com concentrações progressivas de anestésico (ALKIRE; HUDETZ; TONONI, 2008).

Durante o procedimento anestésico, os pacientes perdem a consciência com concentrações diversas do medicamento. Além disso, alterações na idade ou do estado geral do paciente podem exigir ajuste da dose dos agentes anestésicos. Essa inconstância na concentração dos anestésicos é causada por uma variabilidade nos efeitos fisiológicos farmacodinâmicos e farmacocinéticos. Portanto, é importante estabelecer-se um monitor do nível de consciência detecta alterações clínicas relevantes (isto é, o ponto de transição entre

consciência e perda de consciência) independentemente da quantidade de medicamento necessária para que esse efeito ocorra, uma vez que pacientes diferentes atingirão esse ponto de transição em diferentes concentrações anestésicas (HEYSE et al., 2009; MYLES, 2007; AL-KADI; REAZ; MOHD ALI, 2013).

A monitoração cerebral se faz necessária na prática clínica atual da anestesiologia, para evitar o excesso de doses, diminuir os efeitos adversos e evitar prejuízos cognitivos em pacientes com baixa reserva neuronal. A consciência intraoperatória acidental (CIOA) é a intercorrência anestésica mais temida no que se refere à administração inadequada de agentes anestésicos, acarretando consequências desastrosas. Sinais autonômicos não são capazes de orientar o ajuste dos fármacos, uma vez que há diversos componentes do contexto clínico que interferem na função autonômica e esses parâmetros clínicos podem ter pouca representatividade na avaliação da profundidade anestésica. Em prática clínica, encontram-se vários tipos de equipamento de avaliação da profundidade anestésica, cada um apresenta algoritmo próprio, com diversos indicadores e faixas de análises diferentes. Dentre o mais utilizados em nosso meio temos o monitor BIS Vista® (Aspect Medical Systems, Newton,MA) (NUNES et al., 2015).

1.1.7.4 BIS Vista®

O índice bispectral (BIS) foi introduzido pela primeira vez em 1992 pela Aspect Medical Systems. É um equipamento utilizado para medir de forma objetiva o nível de consciência de um paciente que está sendo submetido à sedação ou anestesia geral. Ele capta continuamente, através de eletrodos colocados na região fronto-temporal, as ondas cerebrais do córtex (*alfa, beta, delta e teta*), da mesma maneira que faz o eletroencefalograma. O valor indicado pelo aparelho é obtido a partir da combinação de análises matemáticas, como a transformação rápida de Fourier, e de recursos informáticos, como as análises espectrais do eletroencefalograma e da eletromiografia. Para o cálculo dos índices o equipamento utiliza frequências de até 47 Hz para (sistema nervoso e eletromiografia) e 70 a 110Hz para eletromiografia (EMG). Dessa forma, é possível fazer uma correlação dos valores indicados pelo BIS com o estado clínico do paciente anestesiado (HOBAlKA, 2007).

A escala do BIS vai de zero a 100, sendo que o valor máximo indica que o paciente está acordado e o valor mínimo indica supressão do EEG, durante procedimentos cirúrgicos em que se utiliza anestesia geral, o valor ideal indicado pelo BIS deve estar entre 40 e 60, para que o paciente se mantenha inconsciente e não tenha memória da cirurgia no pós-operatório. E para sedação esse valor é em torno de 60 a 80 (VIANNA, 2001).

O aparelho também mede outras variáveis importantes para o cálculo do valor do BIS: a eletromiografia (EMG), a *spectral edge frequency* (SEF) e a taxa de supressão cerebral (TS). A EMG mede a potência eletromiográfica. Essa variável detecta ondas geradas no tronco cerebral antes que eles cheguem ao córtex, que é o local onde os estímulos são interpretados. O valor da EMG tende a aumentar quando o paciente está na iminência de despertar. A importância da monitorização da EMG é alertar o anestesiológico de que o paciente pode estar despertando no per-operatório. O SEF representa um valor de frequência que se mantém 95% abaixo de todas as frequências registradas no EEG. Para que o paciente se encontre em anestesia geral, o valor ideal do SEF se situa entre 10 e 14 Hertz. Quanto mais baixo esse valor, maior a depressão da consciência do paciente. Isso permite observar que se o valor dessa frequência estiver aumentando, o anestesiológico deve administrar antecipadamente uma droga indutora de inconsciência, a fim de evitar que o paciente desperte durante a cirurgia. A TS é a porcentagem de tempo dentro do último minuto em que o EEG esteve isoeletrico. Idealmente, seu valor deve ser zero, pois o EEG não deve ficar isoeletrico em momento algum da anestesia. O *delay time* é de 7,5 segundos e a taxa de atualização é de um segundo. (BRUHN, 2001; ANDERSON; WISNESKI, 2008; NUNES, et al. 2015).

1.1.7.5 Cardiovascular

O propofol tem efeitos importantes no sistema cardiovascular. O efeito mais acentuado é a redução sistêmica da pressão arterial, acompanhada de uma diminuição no débito cardíaco. Este efeito é dose dependente e ocorre mesmo em doses sedativas. É mais pronunciado em pacientes idosos e nos pacientes portadores de co-morbidades. O efeito é, pelo menos parcialmente, mediado por uma diminuição significativa do tônus simpático acompanhada por uma diminuição da resistência vascular. Além disso, o propofol também inibe as respostas fisiológicas do barorreflexo, aumentando assim a depressão cardiovascular. (EBERT, 2005).

A contratilidade cardíaca permanece preservada. O propofol possui apenas ações inotrópicas negativas diretas em concentrações que excedem o intervalo clínico. O efeito inotrópico negativo é mediado por uma diminuição dependente da concentração na captação de Cálcio no retículo sarcoplasmático, que é simultaneamente acompanhado por um aumento da sensibilidade do miofilamento ao Cálcio, neutralizando parcialmente o efeito. A resposta hemodinâmica fica atrás do efeito hipnótico do propofol. Enquanto o tempo hipnótico de equilíbrio no local do efeito plasmático de meio tempo ($T_{1/2k}$ e o) é de 2,5 min, independentemente da idade, o tempo de equilíbrio no local do efeito plasmático

hemodinâmico é de 5 min em pacientes jovens e até 10 min em pacientes idosos (SAHINOVIC; STRUYS; ABSALOM, 2018).

1.1.7.6 Respiratório

O propofol é um potente depressor ventilatório. Ele interfere na ventilação de maneira dependente da dose, afetando a sensibilidade do quimiorreceptor central, reduzindo as respostas ventilatórias à hipercapnia e hipóxia. Em doses mais altas, o propofol causa apneia, a incidência e duração da apneia depende de dose, velocidade de injeção e premedicação concomitante (JONSSON, et al).

Ele também altera o padrão da respiração diminuindo a contribuição da caixa torácica para o volume corrente, causando relaxamento e supressão dos reflexos das vias aéreas superiores. Além disso, potencializa a vasoconstrição pulmonar hipóxica, atenua a broncoconstrição induzida por reflexo vagal dependente de metacolina (NIEUWENHUIJS et al., 2000).

1.1.7.7 Outras ações do propofol

Diversas são as possíveis repercussões clínicas do uso do propofol como sedativo, dentre elas destaca-se as ações antiemética, antioxidante, de proteção de órgãos (tipo isquemia-reperusão em coração, cérebro e rim), ação antiálgica pela modulação de receptores e, por fim, seu efeito protetor no sistema imunológico (IRWIN, et al.,2020).

1.1.7.8 Variabilidade clínica do propofol

A variabilidade interindividual na resposta de um fármaco é definida como um efeito de intensidade variável que ocorre em diferentes indivíduos que recebem uma dose específica de um medicamento (ZHANG; NEBERT, 2017). A farmacogenética busca elucidar as variações nas sequências genéticas dos indivíduos, a fim de entender melhor as diferenças observadas na farmacocinética, no metabolismo dos medicamentos e na eficácia entre os pacientes. Essa área de pesquisa está se acelerando rapidamente, auxiliada pelo uso de novas tecnologias moleculares e mais econômicas. Uma base substancial de evidências está sendo gerada com a esperança de que, no futuro, possa ser usada para gerar regimes de tratamento personalizados, a fim de melhorar o conforto e a segurança do paciente e reduzir as incidências de morbimortalidade (ZHANG; NEBERT, 2017; BEHROOZ, 2015).

As propriedades do propofol fazem dele um dos anestésicos mais seguros e amplamente utilizados para anestesia intravenosa. No entanto, tem sido relatada uma grande

variabilidade interindividual de sua farmacodinâmica e farmacocinética, o que pode levar a efeitos colaterais inesperados (ZAKERSKA-BANASZAK et al., 2017).

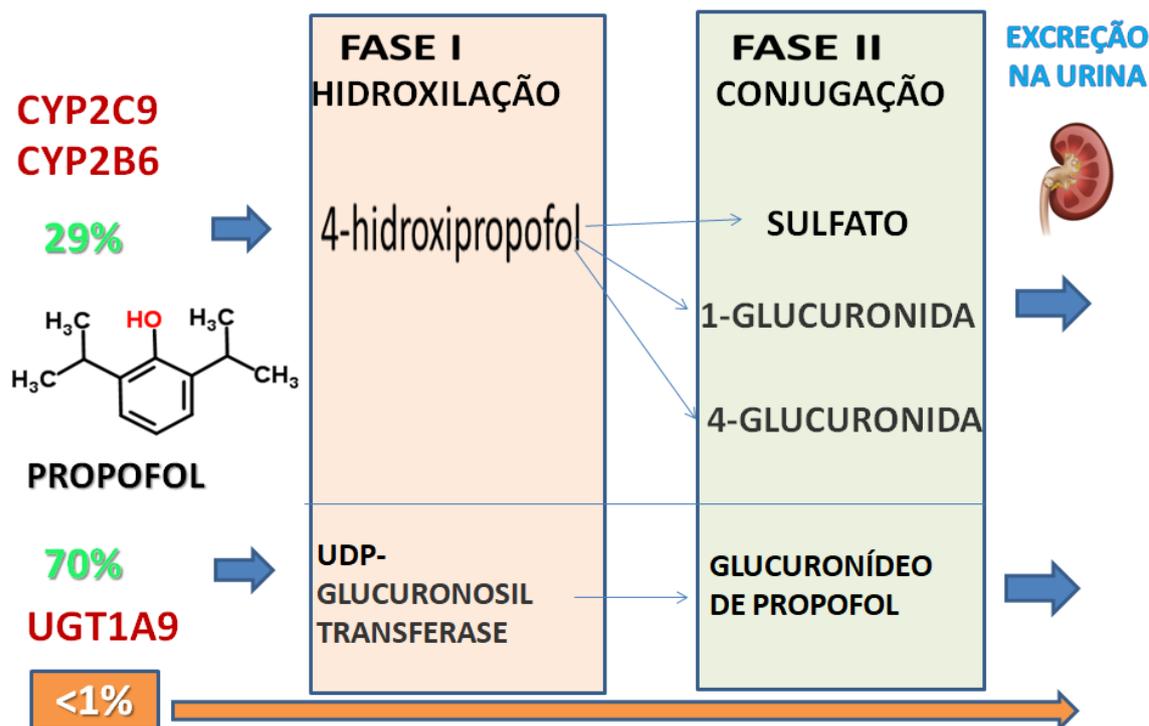
A variabilidade da resposta clínica interindividual ao propofol é complexa porque envolve múltiplos fatores como biológicos, psicológicos, ambientais, étnicos e genéticos. Entretanto, os fatores genéticos apresentam grande relevância nessa susceptibilidade sendo foco de vários estudos de farmacogenética e farmacogenômica na atualidade. As alterações genéticas podem ser encontradas nas vias funcionais, metabólicas ou em receptores do propofol com polimorfismos em genes selecionados responsáveis pelas alterações na farmacocinética e farmacodinâmica (ZHONG et al., 2017).

1.1.7.9 Biotransformação do propofol

Dentro da extensa biotransformação do propofol é que vários autores encontram substratos para tentar justificar sua grande variabilidade clínica associada à fase de metabolização. O propofol percorre basicamente dois caminhos para a metabolização, envolvendo vários membros das famílias UDP-glucuronosiltransferase (UGTs) e citocromo P450 (CYPs) (KANAYA et al., 2018) (Figura 3).

- a) Aproximadamente 70% do propofol é metabolizado em glucuronídeo de propofol pela UDP-glucuronosiltransferase codificada pela enzima UGT1A9;
- b) Outra via, a hidroxilação do propofol, ocorre aproximadamente (29%) pela família CYP 450, principalmente via CYP2B6 e, em menor grau, via CYP2C9
- c) Outras enzimas contribuem minimamente para a eliminação do propofol.

Figura 3: Via metabólica do propofol. CYP citocromo P450, UDP uridina 5'-difosfato.



Fonte: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol.

1.1.7.9.1 UDP-Glucuronosiltransferases

As UDP-glucuronosiltransferases (UGTs) são as principais enzimas do processo conhecido como glucuronidação. A formação dos conjugados de glicuronato é a via de desintoxicação mais importante da Fase II do metabolismo de medicamentos, nos seres humanos, aproximadamente 40-70% de todos os medicamentos clínicos são submetidos a reações de glucuronidação catalisadas por UGTs. As enzimas UGTs são responsáveis por metabolismo de muitos xenobióticos (por exemplo, drogas, substâncias químicas, agentes cancerígenos, poluentes ambientais e substâncias da dieta) e endobióticos (por exemplo, bilirrubina, hormônios esteróides, hormônios da tireóide, ácidos biliares e vitaminas lipossolúveis) (KING et al., 2000).

As UGTs são uma superfamília de enzimas ligadas à membrana que catalisam a formação de uma ligação química entre um átomo nucleofílico O-, N-, S- ou C com o ácido uridina5'-difosfo- α -D-glucurônico (UDPGA). O ácido glucurônico está na configuração α no átomo de C1 quando ligado à coenzima e a transferência ocorre com uma inversão de configuração. Essa reação leva à formação dos respectivos β -D-glucuronídeos com eliminação fácil via bile ou urina. Todas as enzimas UGT são capazes de formar

glucuronídeos ligados ao O. Estes podem ser formados através da conjugação de UDPGA com álcoois alifáticos, fenóis, ácidos carboxílicos, tióis e aminas (primária, secundária, terciária) (CASHMAN et al., 1996; KIANG; ENSOM; CHANG, 2005).

A superfamília do gene UGT de mamíferos é conhecido por ser composta por 117 membros. Nos seres humanos, quatro famílias UGT foram identificadas: UGT1, UGT2 (dividida em subfamílias, 2A e 2B), UGT3 e UGT8. As enzimas de cada família compartilham pelo menos 40% de homologia em suas seqüências de DNA e as enzimas de cada subfamília compartilham pelo menos 60% de homologia em suas sequências de DNA. De acordo com a nomenclatura, os algarismos arábicos representam a família, uma letra designa a subfamília e o segundo número árabe indica o gene individual, por exemplo, UGT1A1. Recentemente, vinte e duas proteínas UGT humanas foram identificadas: UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2A1, 2A2, 2A3, 2B4, 2B7, 2B10, 2B11, 2B15, 2B17, 2B28, 3A1, 3A2 e 8A17 (MACKENZIE et al., 2005).

Muitas dessas formas, mas não todas, demonstram ter ampla distribuição no fígado como local principal. As enzimas UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7 e 2B15 são consideradas as mais importantes formas UGT que metabolizam fármacos hepáticos humanos. A glucuronidação extra-hepática também foi descrita, várias formas UGT são expressas principalmente no trato gastrointestinal, UGT1A7, UGT1A8 e UGT1A10. Presume-se que as UGTs intestinais sejam de particular importância no metabolismo de primeira passagem de suplementos e medicamentos dietéticos. Eles também podem influenciar sua biodisponibilidade oral. O rim, cérebro e pâncreas, placenta e epitélio nasal também exercem atividade de glucuronidação. Em geral, as UGTs estão ligadas ao retículo endoplasmático e os sítios de ligação do substrato são expostos ao lúmen do retículo (TUKEY; STRASSBURG, 2000).

1.1.7.9.2 Citocromo P450

O citocromo P450 (CYP-450) é uma família de homoproteínas presentes em uma ampla variedade de espécies, de bactérias a mamíferos. Acredita-se que a superfamília P450 tenha se originado de um gene ancestral que existia há mais de 3 milhões de anos atrás. Duplicações repetidas de genes deram origem a uma das maiores famílias multigênicas (ESTABROOK, 2003).

Em 1964, Omura e Soto identificaram um pigmento presente nos microssomas hepáticos de diferentes mamíferos, os quais, quando reduzidos pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), eram capazes de aderir ao CO, mostrando um pico de

absorvância no espectro UV de 450 nm. É por isso que eles foram chamados de citocromo P450 (P por pigmento e 450 por absorvância UV a 450 nm). Foi descrito que eles possuem localização nas membranas do retículo endoplasmático liso das células do tecido hepático, mas também foram encontrados nos testículos e nas glândulas supra-renais (NELSON; NEBERT, 2018).

Existem aproximadamente 7.700 isoformas CYP-450 distribuídas em 866 famílias, das quais 2.740 são encontradas em animais e 2.675 em plantas. Essas enzimas são notáveis tanto pela diversidade de reações que catalisam quanto pela variedade de substratos quimicamente diferentes nos quais atuam (JAIMES-SANTOYO et al., 2014).

Os citocromos P450 apóiam o metabolismo oxidativo, peroxidativo e redutor de substratos endógenos (esteróides, sais biliares, vitaminas A e lipossolúveis) e xenobióticos, como drogas, poluentes ambientais, agroquímicos, aleloquímicos vegetais, esteroides, prostaglandinas e ácidos graxos. Todas as formas do CYP-450 reagem com dois átomos de oxigênio, são capazes de catalisar reduções, hidratação ou hidrólise. O CYP-450 requer oxigênio molecular e NADPH para oxidar seus substratos, nos quais um átomo participa da formação da água e o segundo é incorporado à molécula do substrato, formando principalmente produtos hidroxilados. Nos seres humanos, existem 57 genes e mais de 59 pseudogenes em 18 famílias e 43 subfamílias. Entre as famílias mais importantes do CYP-450 para humanos, estão: CYP1, CYP8, CYP3, CYP4, CYP5, CYP6, CYP7, CYP8, CYP11, CYP17, CYP19, CYP20, CYP21, CYP24, CYP26, CYP27, CYP39, CYP46 e CYP51. (NELSON; NEBERT, 2018).

Em humanos, os citocromos P450 são mais conhecidos por seu papel central no metabolismo de fase I das drogas, onde são de importância crítica para dois dos problemas mais significativos na farmacologia clínica: interações medicamentosas e variabilidade interindividual no metabolismo de drogas. Avanços recentes em nossa compreensão do metabolismo de medicamentos mediados pelo citocromo P450 foram acelerados como resultado de uma ênfase crescente nas abordagens genômicas funcionais da pesquisa com o P450. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são suficientes para causar efeitos dramáticos em sua atividade resultante, dando lugar a uma gama de deficiências diferenciais ou mesmo à grande diversidade de efeitos adversos em cada indivíduo (JAIMES-SANTOYO, et al., 2014).

1.1.8 Propofol e Polimorfismo Genético

A farmacocinética do propofol depende de um grande número de enzimas, que podem ser codificadas por genes polimórficos, o caráter polimórfico dessas enzimas pode contribuir para a resposta individual variável do propofol. Na literatura disponível vários estudos baseados nos testes farmacogenéticos e pesquisas que focam na influência do polimorfismo genético no metabolismo do propofol, tentam explicar a relação existente entre a codificação polimórfica e a ação do fármaco. Este campo da farmacogenética é extremamente extenso, muitos genes são estudados e muitos ainda devem ser descobertos (KHAN et al., 2014).

Os genes importantes associados ao metabolismo do propofol são principalmente o GABRG2, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9, GSTP1, SULT1A1 e NQO1; dentre eles os que parecem ser frequentemente listados e mais relevantes são três genes: CYP2B6 (OMIM123930), CYP2C9 (OMIM601130) e UGT1A9 (OMIM606434), que são codificadores das enzimas metabolizadoras, atuando principalmente no fígado, rim e intestino (ZAKERSKA-BANASZAK, et al., 2017; RESTREPO, et al., 2009; MIKSTACKI, et al., 2017; COURT et al., 2001).

O gene UGT1A9 desempenha um papel fundamental na biotransformação do propofol, é responsável pela conjugação com ácido glucurônico em cerca de 70% do anestésico metabolizado. Essa enzima presente no fígado, rim, cólon, ovário e testículo está envolvida no processo de eliminação de medicamentos importantes, como o irinotecano e o flavopiridol. Entre as variantes mais essenciais do gene UGT1A9, levando à diminuição da atividade enzimática, estão três alterações conhecidas de aminoácidos: p.T33M, p.D256N e p.Y242X (MACKENZIE et al., 2005).

No gene UGT1A9, o SNP rs72551330, c.98T>C, causa a substituição T33M de aminoácidos na enzima. Essa substituição reduz a glicuronidação do propofol, isto é retarda a metabolização de segunda passagem pelo fígado, ficando a forma oxidada do propofol circulante por mais tempo (KING et al., 2000).

O gene CYP2B6, SNP rs3745274, c.516G>T, g.15631G>T, causa a substituição Q172H de aminoácidos na enzima. Essa substituição reduz a oxidação do propofol, isto é retarda a metabolização de primeira passagem pelo fígado (ZANGER, UM et al., 2008).

O CYP2B6 e o CYP2C9, catalisadores da hidroxilação do propofol em humanos, também participam da biotransformação de uma ampla gama de fármacos. Um nível de expressão variável dessas enzimas devido a uma natureza altamente polimórfica dos genes CYP2B6 e CYP2C9 os tornam farmacogenes (PAVLOVIC, et al., 2020).

Para o gene CYP2C9 , foram descritos mais de 65 haplótipos, incluindo inserções, deleções e substituições (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>). No gene CYP2C9 e SNP rs1057910, c.1075A>C, g.42614A>C, causa a substituição I359L de aminoácidos na enzima. Essa substituição reduz a oxidação do propofol, isto é retarda a metabolização de primeira passagem pelo fígado (o paciente demora mais paradespertar) (NELSON; NEBERT., 2018).

Entre as isoformas do CYP2C, o CYP2C9 é o mais abundante e constitui cerca de 20% do conteúdo hepático total do CYP450. O gene *CYP2C9* é conhecido por gerar diferenças polimórficas e interindividuais na atividade enzimática do CYP2C9, categorizando os indivíduos em metabolizadores rápidos, intermediários e lentos. Atualmente, 41 alelos variantes diferentes são conhecidos para o gene CYP2C9 (JAIMES-SANTOYO, *et al.*, 2014).

O projeto "genomeAD-Genomes" constatou que a frequência dos alelos que carregam esses SNPs na população Americana são respectivamente de 0,01 (1%) para o gene UGT1A9, 0,3 (30%) para gene CYP2B6 e de 0,04 (4%) para o gene CYP2C9. Não existe nenhum registro sobre a frequência desses genes investigados concomitantemente no Brasil (MIKSTACKI, *et al.*, 2017).

A dose precisa e eficiente do propofol é um desafio encontrado diante da sua vasta variabilidade clínica. A sedação profunda com propofol, que inibe a resposta ao estresse é acompanhada de aumento dos efeitos colaterais, da mesma forma a sedação superficial é insuficiente e acompanhada de efeitos deletérios. A administração do propofol baseada somente nos algoritmos tradicionais de cálculo da dose não abrangem as variabilidades interindividuais. Assim, são necessárias medidas para implementação de tratamentos com maior eficácia na intenção de fornecer uma anestesia de precisão aos pacientes (ZHONG, *et al.*, 2017)

Atualmente, a realização de estudos de associação genética nas mais diversas situações clínicas é altamente pertinente e necessária, a busca pelas causas dessa variabilidade é um caminho onde a farmacogenética e a farmacogenômica despontam cada vez mais como ciências, para num futuro próximo tornar realidade a medicina personalizada, onde será possível precisar as doses de agentes anestésicos visando efeito adequado com mínimo efeito colateral.

Por não sabermos a frequência de polimorfismo genético da população brasileira relacionada a esses genes, no que diz respeito à metabolização do propofol, diante da evidência de diferentes tempos de indução e duração clínica da sedação com propofol, considerando também que há fatores ambientais e de miscigenação de nossa população, fomos motivados a executar esta pesquisa. Com base em nossas descobertas, este é o primeiro

estudo em nosso país a investigar o efeito desses três polimorfismos genéticos (*CYP2C9* * 2, *CYP2B6* 516G > T e *UGT1A9* 98C > T) na farmacocinética do propofol, como fármaco único, em pacientes adultos, de diferentes sexos e idades, submetidos à sedação intravenosa para a realização de exames colonoscópicos diagnósticos e terapêuticos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar aspectos clínicos de pacientes submetidos à sedação com propofol como anestésico único, sob monitorização da consciência e estratificados por genotipagem de genes relacionados ao metabolismo do fármaco (*UGT1A9*, *CYP2B6* e *CYP2C9*), correlacionando o impacto dos polimorfismos c.98T>C (rs72551330), c.516G>T (rs3745274), e c.1075A>C (rs1057910) com a farmacocinética do propofol.

2.2 Objetivos específicos

- a) Caracterizar os aspectos clínicos-laboratoriais e de monitorização da consciência em pacientes submetidos à sedação com propofol como droga única;
- b) Avaliar o SNP rs72551330 do gene *UGT1A9*, SNP rs3745274 do gene *CYP2B6* e SNP rs1057910 do gene *CYP2C9* por PCR quantitativo em tempo real em amostras de sangue periférico de indivíduos submetidos à sedação com propofol;
- c) Associar os achados moleculares e seu impacto sobre as variáveis clínicas encontradas nos pacientes submetidos à sedação com propofol.

3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sob o número 2.906.075. Todos os pacientes estudados somente foram inclusos no estudo após preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Nestes termos, a equipe executora desta pesquisa comprometeu-se a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

3.2 Delineamento do estudo e recrutamento dos pacientes

A presente pesquisa se baseou em um estudo prospectivo, observacional, a partir do recrutamento de pacientes candidatos à realização de colonoscopia diagnóstica eletiva da rotina do Serviço de Endoscopia Digestiva no Hospital Universitário Walter Cantídio (UFC/CE). Todos os pacientes estudados somente foram inclusos no estudo após preenchimento do TCLE.

O período de condução da pesquisa se deu entre abril de 2018 até novembro de 2019, obtendo-se uma amostragem por conveniência, de forma aleatória, sendo recrutados um total de 124 pacientes de ambos os sexos submetidos à sedação com propofol como droga única. Todas as sedações anestésicas foram realizadas pelo mesmo médico anestesista e todos os exames de colonoscopia foram realizados por residentes sob supervisão.

3.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos no presente estudo pacientes com indicação clínica para realização de colonoscopia diagnóstica eletiva. De ambos os sexos, adultos, pontuados como ASA I e II na classificação de estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), (MAYHEW; MENDONCA; MURTHY, 2019).

3.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes pediátricos (idade inferior à 18 anos), sob uso crônico de benzodiazepínicos, neurolépticos, anticonvulsivantes ou com diagnóstico de patologias psiquiátricas, que apresentaram história prévia de reações de hipersensibilidade ao propofol,

ou seus componentes, ou que foram classificados como ASA III, IV ou V, referente a classificação do estado físico do paciente adotada pela *American Society of Anesthesiologists*.

3.5 Condução da pesquisa

- a) Avaliação clínica da resposta ao propofol nas sedações para colonoscopias;
- b) Estudo de genotipagem para investigação da presença de polimorfismo em 3 genes codificantes de enzimas metabolizadoras de propofol, tais como o gene *UGT1A9* (polimorfismo c.98T>C), gene *CYP2B6* (polimorfismo c.516G>T) e o gene *CYP2C9* (polimorfismo c.1075A>C).

3.5.1 Avaliação clínica da resposta ao propofol

A avaliação clínica da resposta ao propofol iniciou-se com o recrutamento dos pacientes pré-agendados para realização de procedimento eletivo de colonoscopia do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os pacientes receberam informação sobre a pesquisa, após entendimento e desejo de participação voluntária assinaram o TCLE. Feito isso, iniciou-se o preenchimento do formulário de investigação das características clínicas do paciente.

As variáveis obtidas da anamnese do paciente previamente à realização do procedimento anestésico foram:

- a) identificação do paciente;
- b) idade;
- c) peso e altura;
- d) índice de massa corpórea (IMC),
 - ✓ considerando acima de 30 kg/m²- obesidade
 - ✓ entre 25 e 29,9 kg/m²- sobrepeso
 - ✓ entre 18,5 e 24,9 kg/m²- peso normal
- e) história mórbida pregressa;
- f) história de alergia;
- g) uso de medicamentos;
- h) realização do preparo intestinal e jejum.

Para dar início ao procedimento anestésico, foi solicitado que o paciente ficasse em decúbito lateral esquerdo e puncionado acesso venoso periférico com cateter intravenoso número 20 G para iniciar hidratação com solução de Ringer Lactato no volume de 500 ml. Préviamente ao início da hidratação, foi realizada a primeira coleta de 6 ml de sangue pela via

puncionada. A amostra de sangue foi conservada em frasco de EDTA como anticoagulante, sob-refrigeração, para posterior análise laboratorial e seguimentos dos procedimentos de genotipagem.

Sob-hidratação seguiu-se o procedimento anestésico com a monitorização e registro dos seguintes aspectos:

- a) Eletrocardiografia contínua na derivação DII (ECG) - Monitor Dixtal®;
- b) Frequência cardíaca (FC) - Monitor Dixtal®;
- c) Oximetria de pulso (So₂) - Monitor Dixtal®;
- d) Pressão arterial sistólica intermitente (PAS) e pressão arterial diastólica intermitente (PAD) - Monitor Dixtal®;
- e) Monitorização do grau de hipnose através do índice bispectral (BIS) - Aspect Medical Systems (Natick, MA, USA).

Para o procedimento descreve-se que foi ofertado a todos os pacientes O₂ suplementar sob máscara facial, após iniciada a administração de propofol, por meio de infusão alvo controlada (TCI), segundo modelo farmacocinético de (Marsh modificado) concentração-Efeito (MARSH, 1991), Ke₀ de 1,2, com concentração-alvo plasmática inicial de 2,0 µg/mL, sendo ajustada no decorrer do exame conforme a necessidade.

A autorização para o início do exame colonoscópico era concedida com a perda do reflexo córneo-palpebral do paciente. Nesse momento de perda da consciência do paciente, foram registrados pontualmente o valor do BIS, bem como o valor da concentração plasmática de propofol (TCI plasma), concentração efetora de propofol (TCI CE), estimada pela bomba infusora alvo controlada (Base Primea™ Fresenius, França).

Durante a realização do exame de colonoscopia, foram registrados, a cada 5 minutos, o TCI plasma, o TCI CE, a PAS, a PAD, a FC, a So₂ e o valor do BIS. Por fim, foi registrado o tempo de despertar, a concentração de propofol (plasmática, efetora), dose total utilizada para cada paciente (mg/ml) e duração do procedimento; esses dados encontram-se registrados em banco de dados.

Após acordados, os pacientes foram transferidos para a sala de recuperação pós-anestésica, onde uma enfermeira realizou monitorização e cuidados necessários de orientação para a alta dos pacientes. Os sinais de recuperação consideraram nível de consciência, sinais vitais e função psicomotora, por meio da observação de cinco categorias: atividade motora; condição respiratória; estabilidade circulatória; oxigenação e nível de consciência.

O médico anestesiológico era quem supervisionava quando os pacientes estavam totalmente conscientes e capacitados para receber alta. Os pacientes foram alertados, com

antecedência, para não dirigir veículos automotores após o procedimento e para não utilizar transporte público desacompanhados.

3.5.2 Estudo de Genotipagem

3.5.2.1 Discriminação alélica por PCR quantitativo em tempo real (qPCR)

3.5.2.1.1 Extração do DNA genômico

Os estudos de genotipagem foram realizados no laboratório de Fármacogenética do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) da UFC. A extração de DNA das amostras de sangue periférico obtidas dos pacientes submetidos à anestesia com propofol foi realizada a partir da utilização do Trizol Reagente® de acordo com o protocolo pelo fabricante. Para cada 106 células armazenadas em 1ml de Trizol Reagente® foram adicionados 200µL de Clorofórmio para desproteíntização e posterior centrifugação a 11.000 RPM por 15' a 2° C. O RNA presente na fase aquosa foi descartado.

Após a extração de RNA, a fase orgânica foi reservada para a realização da extração de DNA. O sobrenadante remanescente foi retirado e foram adicionados 500µl de BEB (*Back Extraction Buffer*) ao precipitado e as amostras permaneceram sob agitação constante durante 30 minutos.

Em seguida o material foi submetido à centrifugação a 12000rpm durante 15 minutos a 4°C. Após a centrifugação, o sobrenadante obtido foi transferido para um novo tubo. O precipitado resultante dessa fase foi estocado a -80°C para posterior extração de proteínas. No tubo com sobrenadante, foram adicionados 400µl de isopropanol para a precipitação do DNA, a amostra foi homogeneizada por inversão e permaneceu durante 1 hora a -20°C. Após esse período a amostra foi centrifugada a 14000rpm durante 30 minutos a 4°C. Em seguida o sobrenadante foi descartado e o precipitado foi lavado com etanol 70% e com seguida centrifugação a 14000rpm durante 5 minutos à 4°C, esse procedimento foi repetido durante 4 vezes.

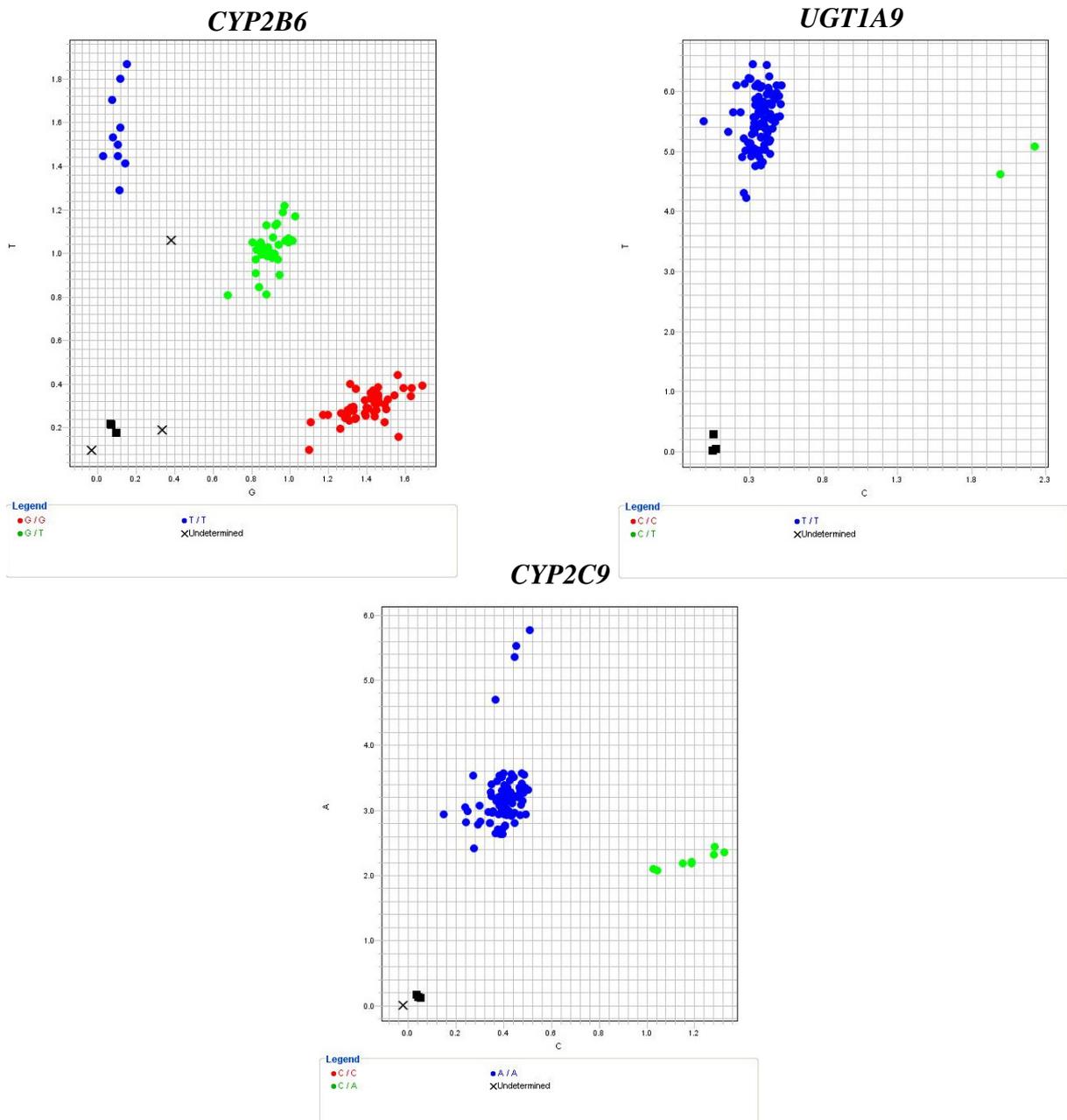
Após a última lavagem o sobrenadante foi descartado e o tubo contendo o DNA permaneceu secando à temperatura ambiente. O DNA foi hidratado com água livre de DNase e permaneceu em banho-maria durante 30 minutos à 60°C. As amostras foram quantificadas e estocadas à -20°C.

Foram realizadas leituras espectrofotométricas nos comprimentos de ondas de 220, 260 e 280nm para aferição de pureza, concentração e contaminação das amostras. Foram analisadas amostras com relação $A_{260}/A_{280} > 1,8$.

3.5.2.1.2 PCR quantitativo

Para o ensaio de genotipagem, foi utilizado o ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real para identificação dos polimorfismos c.516G>T do gene *CYP2B6* (rs3745274), c.98T>C do gene *UGT1A9* (rs72551330) e o c.1075A>C do gene *CYP2C9* (rs1057910), com o uso de oligonucleotídeos e sondas Taqman® Assay Probes (Applied Biosystems, California, USA), do equipamento de PCR em tempo real 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, California, USA). A figura 4 demonstra os resultados de discriminação alélica para cada sonda utilizada.

Figura 4: Graficos de distribuição alélica dos polimorfismos c.516G>T, c.98T>C, c.1075A>C ,respectivamente dos genes *CYP2B6* (rs3745274), *UGT1A9* (rs72551330), gene *CYP2C9* (rs1057910), obtidos por ensaios de qPCR.



Para realização do ensaio de discriminação alélica dos polimorfismos, as amostras de DNA extraído foram diluídas de forma a cada amostra conter 50ng, após quantificação estimada através de leitura espectrofotométrica pelo equipamento Nanodrop (Thermo Fisher Scientific Inc., Shangai, China). As designações dos genes e seus polimorfismos e as sondas utilizadas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: Genes e polimorfismos, sua nomenclatura, alelo selvagem, sonda Taqman® e seu alelo.

Gene	Polimorfismo	Identificação do polimorfismo	Alelo selvagem	Sonda Taqman®	Alelo Sonda Taqman®/ Relação com Genoma
<i>CYP2B6</i>	c.516G>T	rs3745274	G	C__7817765_60	T (reverso)
<i>UGT1A9</i>	c.98T>C	rs72551330	T	C__64627083_10	C (reverso)
<i>CYP2C9</i>	c.1075A>C	rs1057910	A	C__27104892_10	C (reverso)

Fonte: Elaborada pela autora.

Controles negativos foram apropriadamente utilizados. O PCR quantitativo foi realizado seguindo as seguintes condições: 50°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação (95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto). Para cada ciclo, o programa 7500 Fast SDS System Software plotou os resultados da discriminação alélica em gráficos que ilustram a emissão de fluorescência em cada amostra submetida à amplificação.

3.6 Análises estatísticas

As análises de associação entre as variáveis obtidas na Fase 1 - Avaliação clínica da resposta ao propofol, as diferenças entre as distribuições alélicas e genotípicas, os modelos genéticos e a análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$), obtidos na condução do estudo de Genotipagem, foram analisadas com o teste de qui-quadrado (com um grau de liberdade) ou teste exato de Fisher. O teorema de Hardy-Weinberg consiste na base teórica da genética das populações, avaliando o princípio do equilíbrio gênico no processo evolutivo, consistindo em uma importante análise na verificação da população proposta nos estudos de polimorfismos.

Em 2011, foi publicado por Clarke e colegas um protocolo detalhado para a realização da análise estatística básica em estudos de caso controle de associação genética

populacional envolvendo polimorfismos de nucleotídeo único (CLARKE et al., 2011). A partir dele e de outros trabalhos de caso controle, definimos os modelos genéticos (descritos na tabela 2) e testes de associação adequados para o presente estudo, assim como o utilizamos na interpretação dos resultados (CLARKE et al., 2011).

Tabela 2: Lista de modelos genéticos de associação aplicados para cada polimorfismo.

Distribuição Alélica (DA)	ALELO SELVAGEM versus ALELO POLIMÓRFICO
Distribuição Genotípica (DG)	HOMOZIGOTO SELVAGEM versus HETEROZIGOTO versus HOMOZIGOTO POLIMÓRFICO
Modelo Genético de Dominância (MGD)	HOMOZIGOTO SELVAGEM versus HOMOZIGOTO POLIMÓRFICO + HETEROZIGOTO
Modelo Genético de Recessividade (MGR)	HOMOZIGOTO POLIMÓRFICO versus HOMOZIGOTO SELVAGEM + HETEROZIGOTO
Modelo Genético de Heterozigose Dominante (HD)	HOMOZIGOTO SELVAGEM versus HETEROZIGOTO
Modelo Genético de Heterozigose Recessiva (HR)	HOMOZIGOTO POLIMÓRFICO versus HETEROZIGOTO

Fonte: Adaptado de Clarke *et al.*, 2011.

A análise de regressão logística foi utilizada para estimar a razão de chances (odds ratio) para as variáveis que apresentaram significância estatística para o teste de qui-quadrado. O nível de significância estatística utilizado foi $p < 0,05$ (2-sided) e todas as análises foram efetuadas com recurso ao software SPSS para Windows na versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Os dados quantitativos foram tabulados e analisados de modo descritivo sendo expressos em valores de média, mediana, seguido do seu respectivo desvio padrão (dp). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar se os dados de cada variável analisada se apresentavam com distribuição normal (dados paramétricos, com grupos com menos de 50 casos).

Os dados paramétricos (Shapiro-Wilk com $p > 0,05$) foram analisados através do teste t de Student, para a comparação da média entre dois grupos, e do teste de ANOVA, para a comparação das médias em variáveis com mais de dois grupos. O post-hoc para a ANOVA foi definido a partir da análise da homogeneidade de variâncias através do teste de Levene.

Caso houvesse homogeneidade de variâncias ($p\text{-valor} \geq 0,05$), foi definido como pós-teste para a ANOVA o teste de Tukey. Caso não houvesse homogeneidade de variâncias

entre os dados ($p\text{-valor} < 0,05$), foi definido como pós-teste para a ANOVA o teste de Games-Howell. Os dados não paramétricos (Shapiro-Wilk com $p \leq 0,05$) foram analisados através dos testes de Mann-Whitney, para a comparação das médias em variáveis com mais de dois grupos, ou pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do *post-hoc* teste de Dunn's.

Por fim, foi realizada uma análise de regressão linear multivariada para inferir se as variáveis clínicas preconizadas neste estudo corresponderam a fatores preditivos da dose total de propofol utilizada durante o procedimento realizado. O nível de significância estatística utilizado foi de $p < 0,05$ e todas as análises foram efetuadas com recurso do software SPSS para Windows (versão 20.0).

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização dos pacientes

Foram avaliados um total de 124 pacientes submetidos a anestesia por Propofol, como fármaco único, quando submetidos ao procedimento de colonoscopia. Os pacientes tiveram uma média de idade de 57 anos ($dp \pm 12$), predominantemente do sexo feminino ($n=81/65,3\%$), a maioria caracterizados com IMC de Sobrepeso (entre 25-30 kg/m^2) (59; 47,6%) e como ASA II (pacientes com distúrbios sistêmicos leve a moderado), ($n=83$; 66,9%) (Tabela 3).

Tabela 3: Caracterização dos pacientes submetidos à anestesia por propofol de acordo com idade, sexo, IMC e classificação ASA.

Variável	Parâmetros	
Idade (Média \pm DP)/(Mín.-Máx.)	57 \pm 12 (19-87)	
Sexo (N/%)		
Masculino	43	34,7
Feminino	81	65,3
IMC (N/%)		
Peso adequado	42	33,9
Sobrepeso	59	47,6
Obesidade	23	18,5
ASA (N/%)		
ASA1	41	33,1
ASA2	83	66,9

Legenda: N.: Número absoluto.

Fonte: Elaborada pela autora.

Os pacientes foram estratificados pelo Sexo, IMC e classificação ASA, e foram realizadas as análises de associação frente às variáveis clínicas e genéticas. Dentre todas as variáveis analisadas, verificamos como achados relevantes inicialmente, que há uma distinção de valores de PAS e o sexo do paciente submetido à sedação por propofol. Identificamos que os pacientes do sexo masculino demonstraram uma significativa diminuição de PAS, nos tempos de 15, 20 e 25 minutos, pós-início da sedação, quando comparados aos pacientes do sexo feminino (PAS T15: 96.1 mm/Hg ($dp \pm 19.64$) *versus* 105.4 mm/Hg ($dp \pm 20.95$); $p=0.002$; PAS T20: 95.3 mm/Hg ($dp \pm 19.64$) *versus* 105.25 mm/Hg ($dp \pm 21.01$); $p=0.003$); PAS T25: 99.02 mm/Hg ($dp \pm 24.47$) *versus* 104.23 mm/Hg ($dp \pm 14.96$); $p=0.017$) (Tabela 4).

O sexo do paciente também se apresentou como variável relevante quando se observou a concentração efetiva de propofol (TCI cef) no momento da perda da consciência,

caracterizada pela ausência do reflexo córneo-palpebral e valores de BIS. Neste momento, foi verificado que a concentração efetiva de propofol (TCI cef) foi maior no sexo masculino ($2.77 \mu\text{g/mL}$; $\text{dp}\pm 0.61$) quando comparados ao sexo feminino ($2.54 \mu\text{g/mL}$; $\text{dp}\pm 0.52$) ($p=0.033$) (Tabela 4).

Quanto a classificação ASA, verificamos que pacientes ASA II apresentaram valores menores de BIS pós 5 minutos (65.5 ± 9.63 x 60.59 ± 7.56 ; $p=0.006$) e 25 (56.07 ± 13.98 x 64.0 ± 15.63 ; $p=0.021$) minutos de procedimento quando comparados a pacientes ASA I, respectivamente (Tabela 4). Interessantemente, pacientes classificados como ASA II tiveram maiores valores de glicemia capilar antes (108.1 ± 18.8 x 129.72 ± 61.89 ; $p=0.049$) e após (110.0 ± 20.0 x 128.64 ± 56.12 ; $p=0.042$) o procedimento cirúrgico quando comparados aos pacientes classificados como ASA I (Tabela 4).

Quanto a estratificação dos pacientes pelo IMC, foi observado unicamente que os valores de TCI cef e TCI plasma foram maiores em pacientes com obesidade quando comparados aos pacientes que compreendem os demais valores de IMC ($p<0.05$) (Tabela 4). Não foram identificadas outras associações significantes (Tabela 4).

Tabela 4: Caracterização clínica dos pacientes submetidos a sedação para colonoscopia com Propofol estratificados pelo sexo, classificação da ASA e IMC.

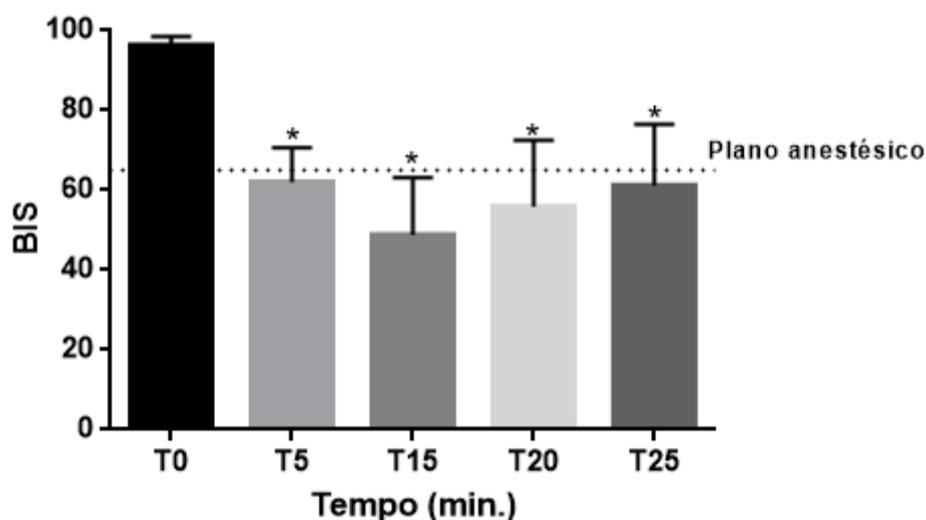
Variáveis	Sexo (N/Dp)		P	Classificação ASA (N/Dp)		P	IMC (N/Dp)			P
	Masculino	Feminino		ASA I	ASA II		Peso Adequado	Sobrepeso	Obesidade	
Tempo de Cirurgia (min.)	26.0 (±9.0)	25.0 (±8.0)	0.726 ^a	28.0 (±10.0)	25.0 (±7.0)	0.726 ^b	26.0 (±8.0)	25.0 (±8.0)	26.0 (±8.0)	0.828 ^c
Frequência Cardíaca - 0 min.	78.9 (±14.04)	81.8 (±15.22)	0.461 ^a	77.1 (±12.07)	82.65 (±15.77)	0.070 ^a	82.4 (±16.34)	81.4 (±14.81)	79.4 (±11.29)	0.269 ^d
Frequência Cardíaca - 5 min.	77.7 (±13.58)	78.12 (±12.61)	0.877 ^b	74.1 (±12.58)	79.92 (±12.70)	0.012 ^a	77.9 (±12.87)	79.1 (±12.89)	75.3 (±13.14)	0.477 ^d
Frequência Cardíaca - 15 min.	76.9 (±10.09)	77,07 (±14.04)	0.973 ^b	74.4 (±14.29)	78.2 (±11.76)	0.234 ^b	76.4 (±14.72)	75.8 (±11.37)	82.3 (±12.15)	0.358 ^d
Frequência Cardíaca - 20 min.	78.5 (±13.14)	76.6 (±14.6)	0.483 ^b	76.5 (±15.39)	77.6 (±13.44)	0.606 ^a	75.6 (±14.26)	78.6 (±13.93)	76.9 (±14.34)	0.600 ^c
Frequência Cardíaca - 25 min.	76.04 (±14.52)	76.96 (±12.94)	0.779 ^b	74.8 (±15.47)	77.7 (±12.19)	0.375 ^b	72.3 (±13.64)	79.5 (±12.49)	77.1 (±14.34)	0.069 ^c
PAS (mm/Hg) - 0 min.	127.1 (±23.41)	131.2 (±22.38)	0.342 ^b	125.3 (±19.79)	132.05 (±23.85)	0.120 ^b	132.8 (±29.24)	130.0 (±17.39)	124.8 (±21.26)	0.380 ^d
PAS (mm/Hg) - 5 min.	99.9 (±16.58)	101.27 (±17.48)	0.405 ^a	97.15 (±14.83)	102.64 (±17.95)	0.093 ^b	98.5 (±17.45)	101.2 (±15.85)	104.1 (±19.65)	0.432 ^d
PAS (mm/Hg) - 15 min.	96.1 (±19.64)	105.4 (±20.95)	0.002^a	100.24 (±17.90)	103.07 (±22.98)	0.716 ^a	102.3 (±25.04)	102.0 (±17.84)	102.2 (±20.86)	0.842 ^c
PAS (mm/Hg) - 20 min.	95.3 (±19.55)	105.25 (±21.01)	0.003^a	100.97 (±23.13)	102.11 (±19.99)	0.411 ^a	103.4 (±26.2)	98.1 (±15.08)	107.4 (±22.68)	0.230 ^c
PAS (mm/Hg) - 25 min.	99.2 (±26.47)	104.23 (±14.96)	0.017^a	98.89 (±16.15)	104.4 (±21.69)	0.381 ^a	102.23 (±23.80)	101.2 (±17.34)	105.9 (±19.02)	0.486 ^c
PAD (mm/Hg) - 0 min.	72.6 (±16.05)	70.75 (±11.21)	0.454 ^b	69.8 (±12.80)	72.2 (±13.18)	0.328 ^b	70.4 (±15.32)	71.2 (±11.31)	73.5 (±13.10)	0.658 ^d
PAD (mm/Hg) - 5 min.	58.2 (±10.73)	57.9 (±11.76)	0.860 ^b	55.9 (±10.06)	59.01 (±11.89)	0.153 ^b	55.8 (±11.96)	58.3 (±10.82)	60.96 (±11.41)	0.137 ^c
PAD (mm/Hg) - 15 min.	58.6 (±13.04)	59.2 (±10.87)	0.577 ^a	57.9 (±10.85)	59.5 (±12.01)	0.518 ^a	57.9 (±13.48)	59.2 (±10.52)	61.04 (±10.86)	0.232 ^c
PAD (mm/Hg) - 20 min.	57.4 (±13.40)	59.44 (±12.31)	0.218 ^a	58.22 (±13.09)	58.93 (±12.57)	0.716 ^a	58.6 (±16.04)	57.3 (±9.91)	64.1 (±13.14)	0.225 ^c
PAD (mm/Hg) - 25 min.	57.1 (±14.85)	59.87 (±11.59)	0.163 ^a	56.3 (±10.08)	64.3 (±14.08)	0.283 ^a	58.4 (±15.73)	57.3 (±9.91)	64.1 (±13.14)	0.223 ^c
Saturação de O ₂ - 0 min.	98.91 (±1.87)	99.0 (±1.35)	0.518 ^a	98.9 (±1.81)	99.0 (±1.41)	0.785 ^a	99.07 (±1.54)	99.03 (±1.40)	98.6 (±1.90)	0.595 ^c
Saturação de O ₂ - 5 min.	99.19 (±1.76)	99.04 (±1.63)	0.542 ^a	99.4 (±1.39)	98.94 (±1.78)	0.201 ^a	99.07 (±1.72)	99.36 (±1.14)	98.43 (±2.46)	0.713 ^c
Saturação de O ₂ - 15 min.	99.35 (±1.54)	99.27 (±1.72)	0.533 ^a	99.4 (±1.66)	99.23 (±1.66)	0.253 ^a	99.31 (±1.79)	99.46 (±1.21)	98.87 (±2.30)	0.900 ^c
Saturação de O ₂ - 20 min.	99.1 (±0.91)	99.41 (±1.63)	0.194 ^a	99.69 (±0.82)	99.32 (±1.61)	0.314 ^a	99.64 (±0.90)	99.52 (±1.11)	98.95 (±2.38)	0.687 ^c
Saturação de O ₂ - 25 min.	99.44 (±1.15)	99.28 (±1.96)	0.512 ^a	99.56 (±1.15)	99.21 (±1.96)	0.689 ^a	99.73 (±0.72)	99.51 (±1.12)	98.08 (±3.30)	0.324 ^c
BIS - 0 min.	96.05 (±2.57)	96.48 (±1.97)	0.679 ^a	96.34 (±2.35)	96.33 (±2.13)	0.394 ^a	96.33 (±2.17)	96.15 (±2.39)	96.8 (±1.68)	0.727 ^c
BIS - 5 min.	63.51 (±7.96)	61.30 (±8.77)	0.115 ^a	65.05 (±9.63)	60.59 (±7.56)	0.006^b	63.14 (±9.11)	61.56 (±8.23)	61.39 (±8.38)	0.825 ^c
BIS - 15 min.	49.23 (±13.79)	48.6 (±13.79)	0.688 ^a	49.54 (±13.62)	48.47 (±14.74)	0.566 ^a	50.2 (±14.41)	49.75 (±14.37)	43.96 (±13.65)	0.179 ^c
BIS - 20 min.	55.74 (±15.57)	55.94 (±17.31)	0.998 ^a	53.92 (±14.70)	56.82 (±17.52)	0.466 ^a	55.14 (±15.13)	55.71 (±17.87)	57.45 (±16.62)	0.887 ^c

BIS - 25min.	62.74 (±15.30)	60.2 (±15.61)	0.496 ^a	56.07 (±13.98)	64.0 (±15.63)	0.021^b	60.15 (±13.64)	61.91 (±15.71)	60.85 (±18.95)	0.877 ^c
TCI (Ce) - 5 min.	2.75 (±0.50)	2.59 (±0.57)	0.129 ^b	2.63 (±0.57)	2.66 (±0.54)	0.711 ^b	2.50 (±0.65)	2.72 (±0.51)	2.73 (±0.39)	0.034^c
TCI (Ce) - 15 min.	2.88 (±0.96)	2.66 (±0.84)	0.263 ^a	2.67 (±0.93)	2.77 (±0.87)	0.131 ^a	2.66 (±0.97)	2.73 (±0.90)	2.88 (±0.70)	0.347 ^c
TCI (Ce) - 20 min.	2.30 (±1.04)	2.28 (±1.00)	0.910 ^a	2.40 (±0.94)	2.23 (±1.05)	0.424 ^b	2.29 (±0.95)	2.38 (±1.08)	2.08 (±0.96)	0.511 ^d
TCI (Ce) - 25 min.	1.91 (±0.96)	2.07 (±0.89)	0.333 ^a	2.21 (±0.72)	1.90 (±1.00)	0.115 ^a	2.02 (±0.80)	2.01 (±0.95)	2.01 (±1.07)	1.000 ^c
TCI (Plasma) - 5 min.	3.01 (±0.50)	2.85 (±0.53)	0.125 ^a	2.84 (±0.55)	2.94 (±0.51)	0.189 ^a	2.75 (±0.56)	2.99 (±0.51)	2.99 (±0.42)	0.040^c
TCI (Plasma) - 15 min.	2.87 (±1.00)	2.64 (±0.88)	0.208 ^a	2.66 (±0.96)	2.75 (±0.91)	0.194 ^a	2.65 (±1.00)	2.71 (±0.94)	2.87 (±0.73)	0.442 ^c
TCI (Plasma) - 20 min.	2.26 (±1.08)	2.20 (±1.04)	0.786 ^b	2.32 (±0.96)	2.18 (±1.09)	0.495 ^b	2.21 (±0.96)	2.32 (±1.13)	2.03 (±1.00)	0.557 ^d
TCI (Plasma) - 25 min.	1.84 (±0.98)	1.97 (±0.94)	0.533 ^a	2.07 (±0.78)	1.84 (±1.03)	0.233 ^a	1.88 (±0.83)	1.94 (±0.99)	1.97 (±1.11)	0.982 ^c
Concentração (Dormiu)	2.77 (±0.61)	2.54 (±0.52)	0.033^b	2.58 (±0.51)	2.64 (±0.58)	0.590 ^b	2.48 (±0.64)	2.67 (±0.50)	2.76 (±0.49)	0.110 ^c
Concentração (Despertar)	1.07 (±0.30)	1.17 (±0.39)	0.187 ^a	1.12 (±0.35)	1.14 (±0.37)	0.754 ^a	1.02 (±0.31)	1.18 (±0.43)	1.03 (±0.25)	0.445 ^c
Tempo de Despertar (min.)	8.76 (±3.44)	7.60 (±2.65)	0.080 ^a	8.20 (±3.65)	7.90 (±2.62)	0.946 ^a	7.67 (±2.60)	8.09 (±2.90)	8.39 (±3.81)	0.894 ^c
Glicemia Capilar (Antes)	120.9 (±50.72)	123.61 (±54.19)	0.752 ^a	108.1 (±18.8)	129.72 (±61.89)	0.049^a	118.63 (±38.22)	130.5 (±67.35)	109.8 (±26.40)	0.711 ^c
Glicemia Capilar (Pós)	122.4 (±40.88)	122.72 (±51.72)	0.710 ^a	110.0 (2±20.00)	128.64 (±56.12)	0.042^a	117.95 (±38.97)	130.1 (±59.04)	111.9 (±26.40)	0.352 ^c
Cortisol (Antes)	15.31 (±5.78)	15.26 (±7.57)	0.594 ^a	14.08 (±5.67)	15.97 (±7.61)	0.228 ^a	14.38 (±5.86)	16.51 (±8.10)	13.28 (±4.49)	0.314 ^c
Cortisol (Pós)	14.93 (±7.15)	16.68 (±8.13)	0.501 ^a	15.41 (±7.44)	16.5 (±8.07)	0.515 ^b	17.4 (±7.83)	16.05 (±8.16)	13.76 (±6.56)	0.180 ^c

Legenda: M.: Média; Dp.: Desvio Padrão; IMC.: Índice de Massa Corpórea; ASA.: Classificação da American Society of Anesthesiology; BIS.: Índice Bispectral; TIVA.: Infusão Alvo-Controlada; CEF.: Concentração Efetiva; PAS.: Pressão Arterial Sistólica; PAD.: Pressão Arterial Diastólica. ^a Teste de Manny-Whitney. ^b Teste t de Student. ^c Teste de Kruskal-Wallis. ^d Teste de ANOVA one-way. Valor de significância em negrito quando p<0.05.

Avaliando-se a evolução temporal do procedimento anestésico, inicialmente, baseando-se nos valores de BIS, validamos os resultados avaliados demonstrando que todos os pacientes (n=124) encontrava-se em plano anestésico adequado (BIS<65), diferenciando-se, estatisticamente, dos tempos T5 a T25 para o tempo T0 (p<0.05) (Figura 5).

Figura 5: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124).



Fonte: Elaborado pela autora.

Foram realizadas as análises de evolução temporal a fim de identificar a influência do sexo, da classificação ASA e do IMC sob os valores de BIS, de TCI cef e de TCI plasma no metabolismo do propofol. Inicialmente, os resultados mostraram que não há influência do sexo na evolução temporal do paciente sedado com propofol quanto à observação dos valores de BIS (p=0.879, Figura 6), de TCI cef (p=0.463, Figura 7) e de TCI plasma (p=0.599, Figura 8).

Figura 6: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.

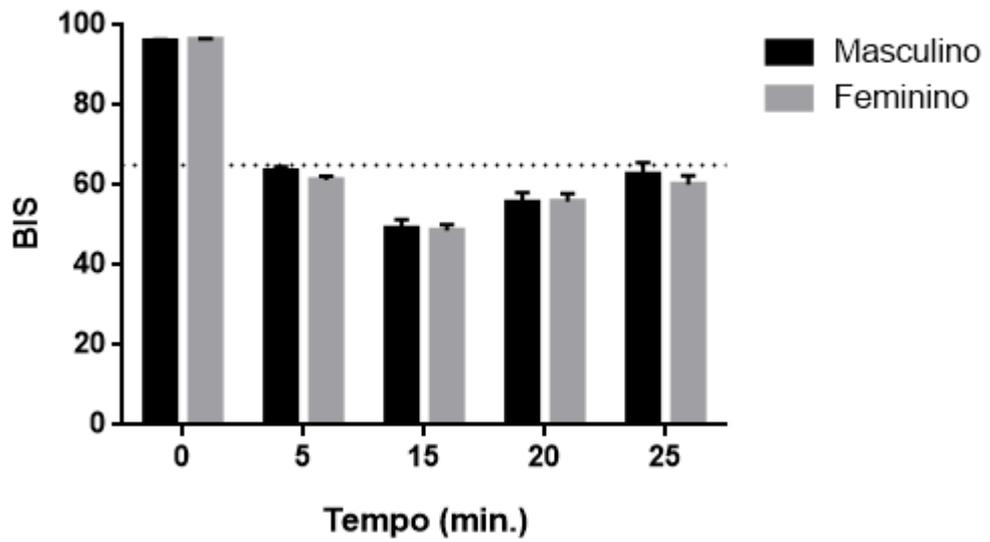


Figura 7: Representação gráfica dos valores de TCI cef de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.

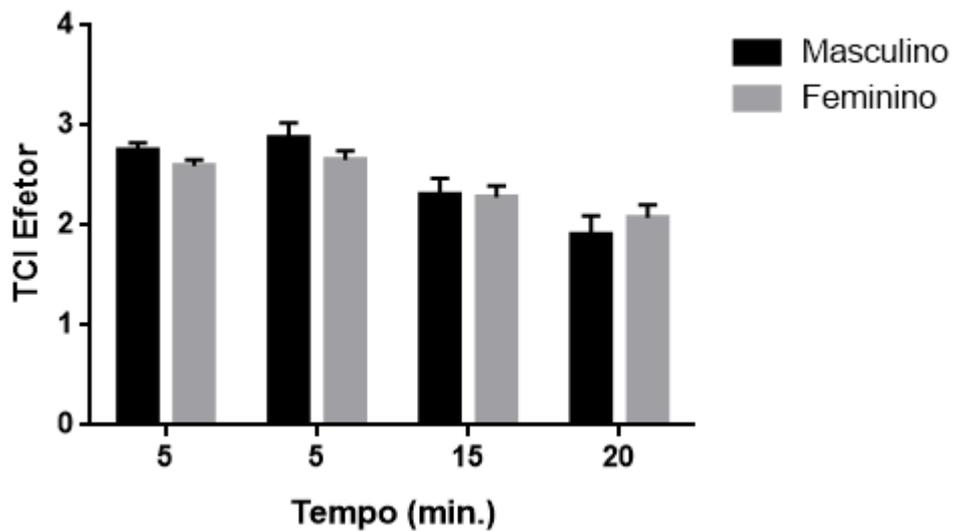
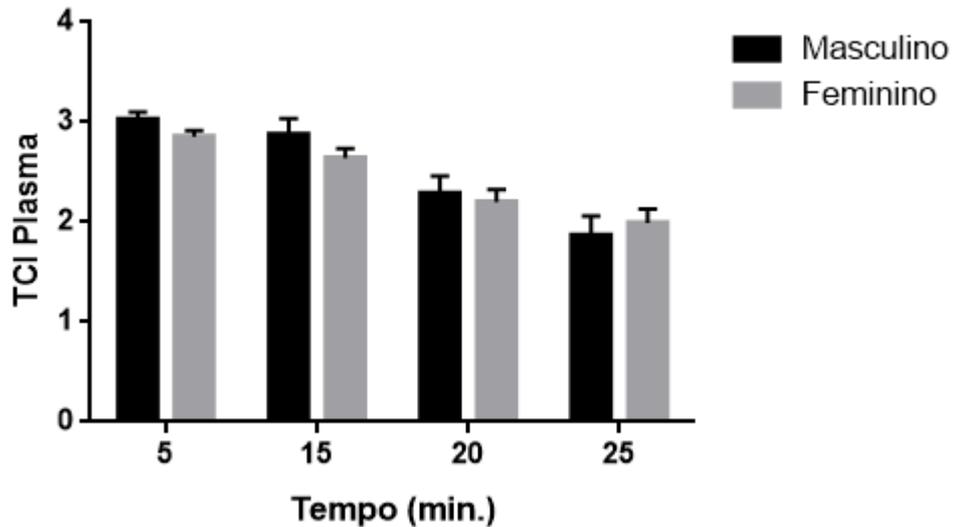


Figura 8: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo Sexo.



Para a classificação ASA, identificamos que pacientes ASA II apresentaram valores de BIS superiores aos valores dos pacientes ASA I, contudo, somente no tempo T25 ($p=0.015$), ou seja, ao final do procedimento (Figura 9). Não foram identificadas associações significantes entre a classificação ASA e os valores de TCI EFETOR ($p=0.371$, Figura 10) e TCI Plasma ($p=0.472$, Figura 11).

Figura 9: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.

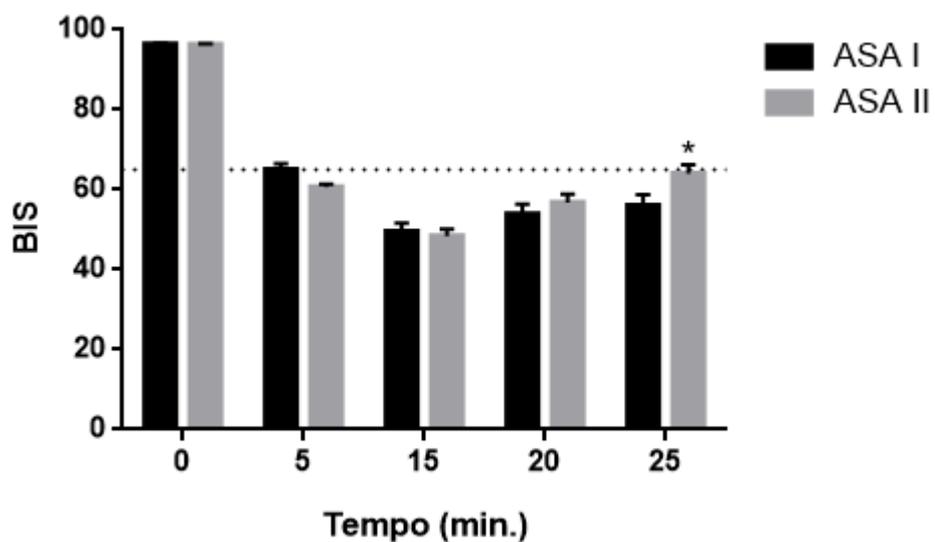


Figura 10: Representação gráfica dos valores de TCI EFETOR de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.

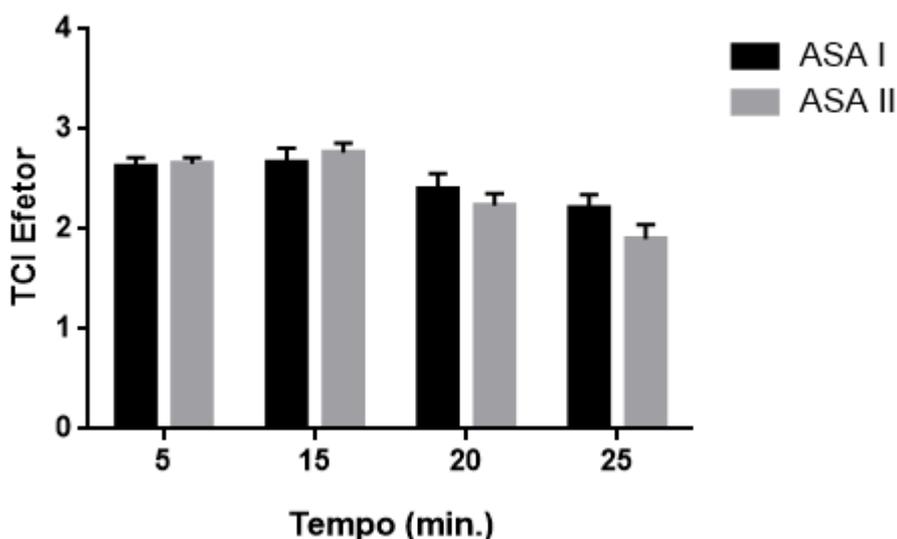
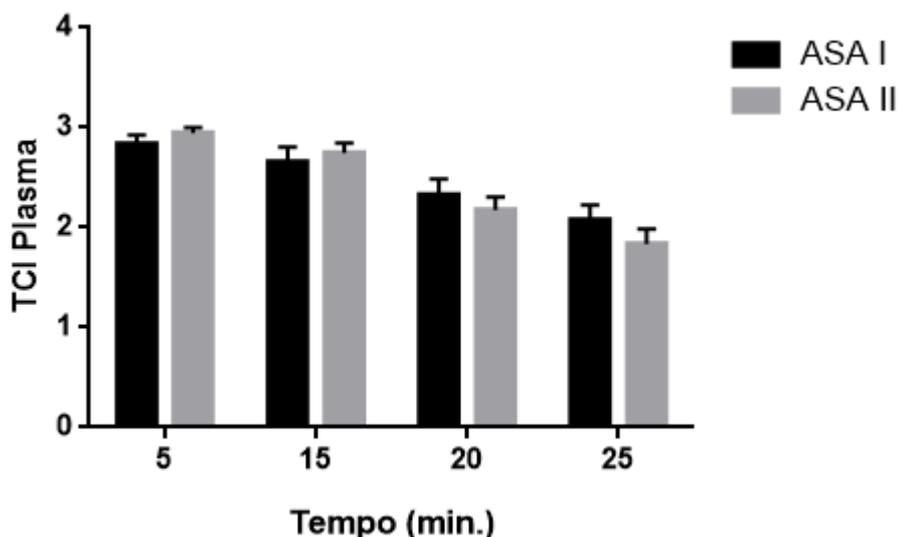
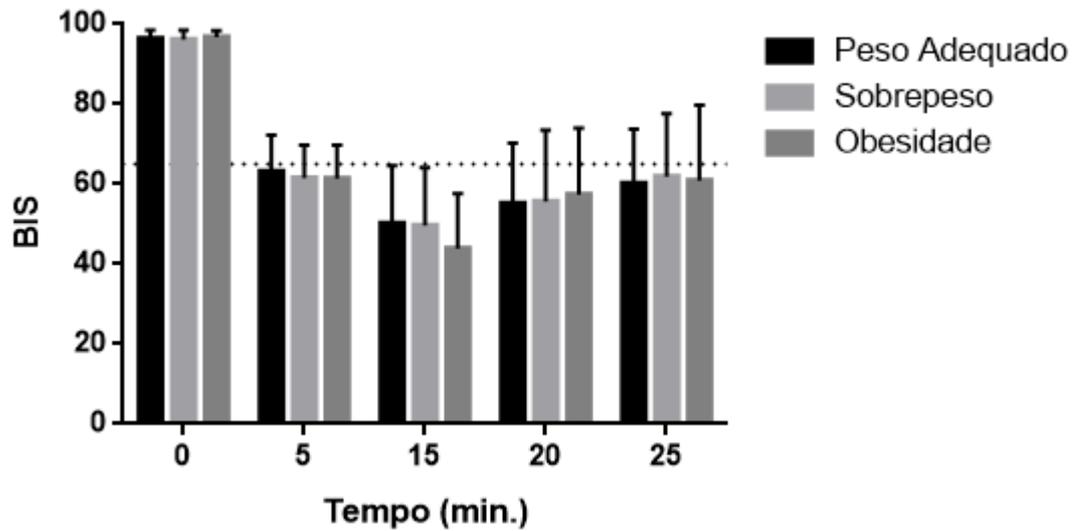


Figura 11: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pela classificação ASA.



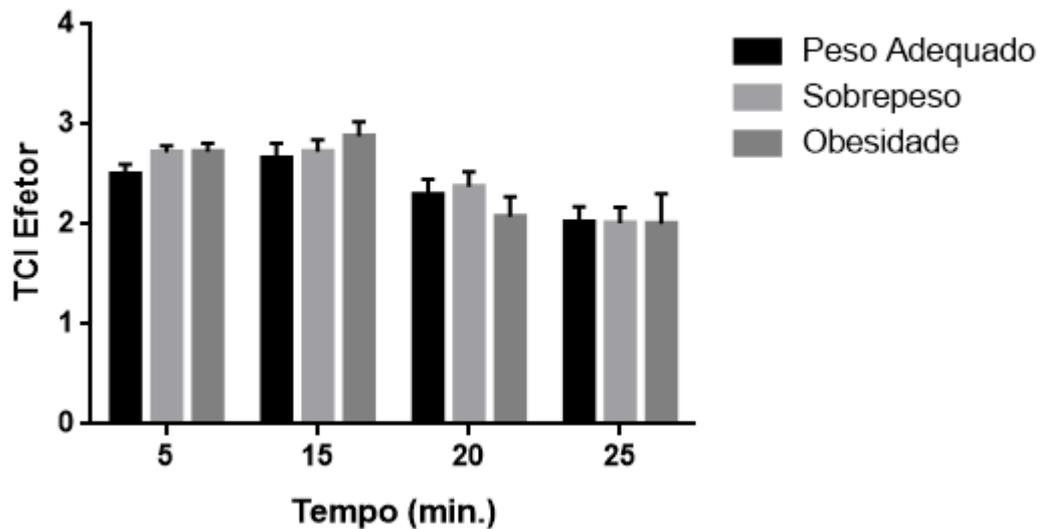
Identificamos que, independentemente do valor de IMC, condizente à Tabela 2, todos os pacientes estiveram em plano anestésico adequado. Na análise temporal, não foram identificadas associações significantes, em cada tempo avaliado, para os pacientes estratificados pelo IMC frente aos dados de BIS (Figura 12), de TCI EFETOR (Figura 13) e de TCI Plasma (Figura 14), demonstrando que o IMC do paciente não afetou o metabolismo do propofol quando este é utilizado como fármaco único na população avaliada.

Figura 12: Representação gráfica da confirmação do plano anestésico de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.



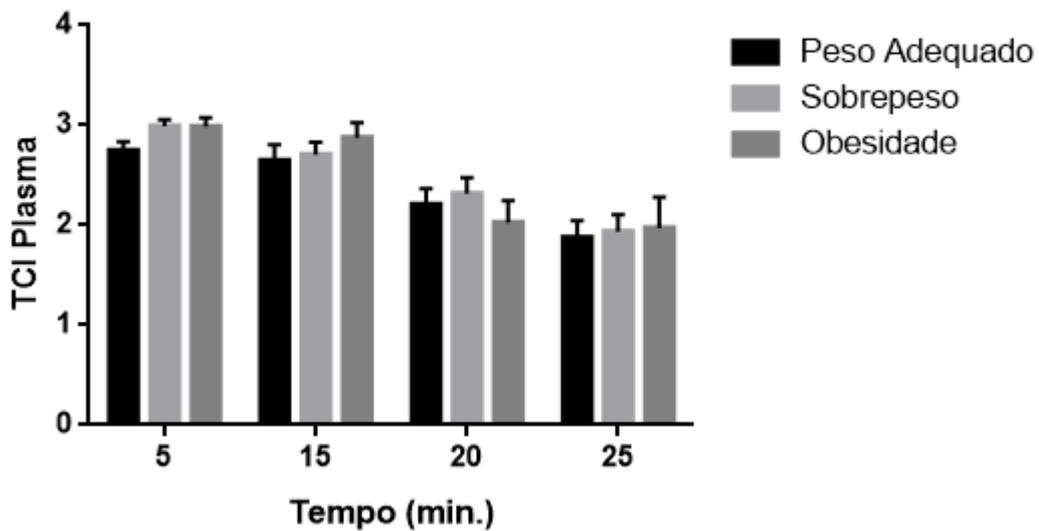
Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 13: Representação gráfica dos valores de TCI EFETOR de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.



Fonte: Elaborado pela autora.

Figura 14: Representação gráfica dos valores de TCI Plasma de todos os pacientes avaliados (n=124), quando estratificados pelo IMC.



Fonte: Elaborado pela autora.

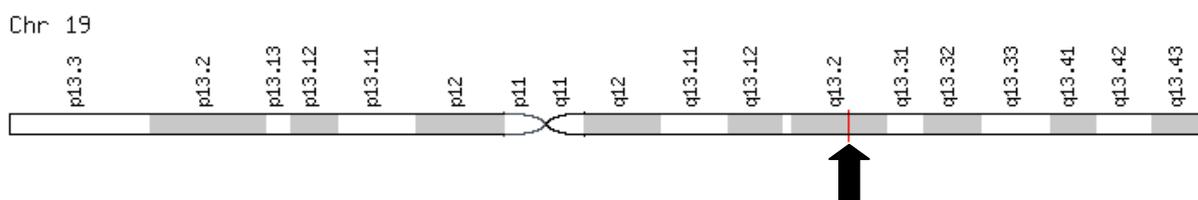
4.2 Análise dos polimorfismos por PCR em tempo real

As distribuições dos genótipos referentes aos polimorfismos estudados para os genes *UGT1A9* (rs72551330), *CYP2C9* (rs1057910) e *CYP2B6* (rs3745274) para a correlação entre os indivíduos submetidos à sedação por propofol como fármaco único serão apresentados nas seções a seguir.

4.2.1 Análise do polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*

O polimorfismo rs3745274 está localizado no braço longo do cromossomo 19 na posição 19q13.2, no gene *CYP2B6* (Figura 15). As frequências alélicas deste polimorfismo foram de 163 (71,50%) para o alelo G e 65 (28,50%) para o alelo T. Quanto às frequências genóticas, identificamos um total de 61 (53,5%) pacientes com genótipo homozigoto selvagem GG, 41 (36,0%) pacientes com genótipo heterozigoto GT e 12 (10,5%) pacientes com genótipo homozigoto TT.

Figura 15: Representação do cromossomo 19 e a indicação (seta escura) da localização do polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*.



Fonte: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2B6>

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs3745274 encontraram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0.208$). Devido à presença dos três genótipos na população avaliada, foram realizadas todas as análises frente à categorização dos pacientes pelos modelos estabelecidos por Clarke (2011).

Na Tabela 05, associamos a frequência dos genótipos do polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*, estratificados em todos os modelos genéticos, frente às variáveis de sexo, IMC, ASA, idade, duração do procedimento e tempo de despertar do paciente. Não foram identificadas associações significativas entre a frequência do referido polimorfismo e as variáveis analisadas ($p \geq 0.05$) (Tabela 5).

Na Tabela 6, foram avaliados os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e saturação de O_2) frente à categorização dos pacientes pelos modelos genéticos avaliados para o SNP rs3745274 do gene *CYP2B6*. Os resultados demonstraram que os pacientes com variantes polimórficas GT e TT apresentaram valores menores de Frequência Cardíaca em toda a evolução temporal do procedimento de sedação, sendo significativos nos tempos T0 ($p=0.004$), T5 ($p=0.015$), T20 ($p=0.008$) e T25 ($p=0.044$, especificamente para o modelo dominante) (Tabela 6).

Os valores de pressão arterial sistólica também se mantiveram menores nos pacientes com genótipo GT e TT quando comparados aos pacientes com genótipo GG em todos os tempos avaliados, especialmente no tempo T20 ($p=0.049$) (Tabela 6). Por fim, os valores de pressão arterial diastólica também se apresentaram menores nos casos polimórficos (GT e TT), como pode ser visualizado no tempo T5 nos modelos recessivos ($p=0.049$) e de heterozigose recessiva ($p=0.036$) (Tabela 6).

Os demais dados demonstraram que não houve associações clínicas significantes entre esses parâmetros e os perfis genotípicos dos pacientes que fizeram uso de propofol ($p \geq 0.05$).

Tabela 5: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs3745274.

Variáveis		CYP2B6 rs3745274																		
		DG						MD			MR			HD			HR			
		TT	GT	GG	p	GT+TT	p	GG+GT	p	GG	p	TT	p							
Sexo	Masculino	N	%	N	%	N	%	p	N	%	p	N	%	p	N	%	p	N	%	p
	Feminino	5	38,5	15	36,6	20	33,3	0.923 ^a	20	37,0	0.699 ^a	35	34,7	1.000 ^a	20	33,3	0.832 ^a	5	38,5	1.000 ^a
IMC	Peso adequado	8	61,5	26	63,4	40	66,7		34	63,0		66	65,3		40	66,7		8	61,5	
	Sobrepeso	4	30,8	11	26,8	25	41,7	0.070 ^a	15	27,8	0.233 ^a	36	35,6	0.117 ^a	25	41,7	0.143 ^a	4	30,8	0.094 ^a
	Obesidade	9	69,2	18	43,9	26	43,3		27	50,0		44	43,6		26	43,3		9	69,2	
ASA	ASA1	0	0,0	12	29,3	9	15,0		12	22,2		21	20,8		9	15,0		0	0,0	
	ASA2	6	46,2	17	41,5	16	26,7	0.180 ^a	23	42,6	0.079 ^a	33	32,7	0.362 ^a	16	26,7	0.135 ^a	6	46,2	1.000 ^a
Idade (anos) (Média±dp)		7	53,8	24	58,5	44	73,3		31	57,4		68	67,3		44	73,3		7	53,8	
Duração do tempo de cirurgia (min.) (Média±dp)		56±11		56±12		56±13		0.680 ^b	58±12		0.490 ^c	57±13		0.810 ^c	56±13		0.404 ^c	56±11		0.571 ^c
Tempo do Despertar (min.) (Média±dp)		30±9		26±8		25±8		0.163 ^b	27±9		0.344 ^c	25±8		0.059 ^c	25±8		0.820 ^c	30±9		0.115 ^c
		8,42±2,97		7,93±3,05		8,13±3,18		0.840 ^b	8,04±3,01		0.981 ^c	8,05±3,12		0.588 ^c	8,13±3,18		0.810 ^c	8,42±2,97		0.563 ^c

Legenda: DG.: Modelo de Distribuição Genotípica. MD.: Modelo Dominante. MR.: Modelo Recessivo. HD.: Modelo de Heterozigose Dominante. HR.: Modelo de Heterozigose Recessivo. Baseado nos testes de Qui-Quadrado de Pearson^a, Kruskal-Wallis^b ou Mann-Whitney^c. Valor em negrito quando p<0.05.

Tabela 6: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs3745274.

Variáveis	CYP2B6 rs3745274											
	DG ^a				MD ^b		MR ^b		HD ^b		HR ^b	
	GG	GT	TT	p	GT+TT	p	GG+GT	p	GG	p	TT	p
FC (T0)	84,47±14,84	74,88±10,72	82,08±19,78	0.004	76,61±13,60	0.002	80,57±14,08	0.876	84,47±14,84	0.001	82,08±19,78	0.316
FC (T5)	81,52±13,15	73,49±10,95	76,46±12,96	0.015	74,20±11,41	0.004	78,26±12,87	0.495	81,52±13,15	0.004	76,46±12,96	0.754
FC (T15)	77,91±12,46	77,05±14,96	73,40±9,42	0.455	75,91±13,43	0.349	77,58±13,36	0.245	77,91±12,46	0.664	73,40±9,42	0.483
FC (T20)	81,83±14,64	72,28±13,00	73,25±10,27	0.008	72,52±12,28	0.002	77,92±14,70	0.235	81,83±14,64	0.005	73,25±10,27	0.877
FC (T25)	79,40±13,86	72,41±13,04	74,20±11,61	0.131	72,97±12,45	0.044	76,70±13,86	0.470	79,40±13,86	0.063	74,20±11,61	0.826
PAS (T0)	130,52±25,65	128,51±18,41	127,54±17,30	0.981	128,28±17,99	0.998	129,70±22,90	0.858	130,52±25,65	0.956	127,54±17,30	0.800
PAS (T5)	101,62±19,20	98,61±13,69	104,15±15,03	0.663	99,94±14,09	0.831	100,40±17,16	0.462	101,62±19,20	0.575	104,15±15,03	0.430
PAS (T15)	104,20±23,59	101,17±18,36	101,08±14,91	0.993	101,15±17,46	0.984	102,97±21,58	0.922	104,20±23,59	0.967	101,08±14,91	0.863
PAS (T20)	106,58±23,01	98,59±19,21	95,83±15,64	0.049	97,92±18,28	0.016	103,26±21,76	0.182	106,58±23,01	0.037	95,83±15,64	0.576
PAS (T25)	104,69±22,45	102,59±18,33	98,80±14,57	0.702	101,41±17,10	0.466	103,88±20,81	0.487	104,69±22,45	0.622	98,80±14,57	0.646
PAD (T0)	73,32±15,21	68,85±10,64	73,31±9,20	0.247	69,93±10,40	0.415	71,50±13,66	0.297	73,32±15,21	0.212	73,31±9,20	0.105
PAD (T5)	57,97±14,14	56,73±7,97	62,77±8,67	0.146	58,19±8,47	0.466	57,47±11,99	0.049	57,97±14,14	0.934	62,77±8,67	0.036
PAD (T15)	60,00±13,88	58,07±8,96	59,85±9,70	0.871	58,50±9,08	0.989	59,22±12,11	0.624	60,00±13,88	0.871	59,85±9,70	0.557
PAD (T20)	60,77±14,76	57,14±10,83	55,08±10,70	0.218	56,63±10,72	0.103	59,26±13,33	0.233	60,77±14,76	0.200	55,08±10,70	0.522
PAD (T25)	60,69±14,57	56,82±12,12	57,40±9,82	0.611	57,00±11,30	0.340	59,19±13,70	0.860	60,69±14,57	0.358	57,40±9,82	0.704
SO2 (T0)	98,88±1,71	99,05±1,45	98,69±1,55	0.683	98,96±1,47	0.982	98,95±1,60	0.414	98,88±1,71	0.752	98,69±1,55	0.392
SO2 (T5)	99,08±1,67	99,07±1,81	99,23±1,48	0.864	99,11±1,72	0.937	99,08±1,72	0.600	99,08±1,67	0.898	99,23±1,48	0.597
SO2 (T15)	99,10±1,86	99,54±1,47	99,62±1,12	0.350	99,56±1,38	0.147	99,28±1,72	0.602	99,10±1,86	0.183	99,62±1,12	0.961
SO2 (T20)	99,50±1,35	99,24±1,74	99,67±0,89	0.790	99,35±1,58	0.792	99,39±1,52	0.626	99,50±1,35	0.632	99,67±0,89	0.535
SO2 (T25)	99,46±1,50	98,77±2,39	99,80±0,63	0.410	99,09±2,05	0.684	99,19±1,90	0.334	99,46±1,50	0.366	99,80±0,63	0.388

Legenda: DG.: Modelo de Distribuição Genotípica. MD.: Modelo Dominante. MR.: Modelo Recessivo. HD.: Modelo de Heterozigose Dominante. HR.: Modelo de Heterozigose Recessivo. FC.: Frequência Cardíaca. PAS.: Pressão Arterial Sistólica. PAD.: Pressão Arterial Diastólica. SO2. Saturação de O₂. Baseado nos testes de Kruskal-Wallis^a ou Mann-Whitney^b. Valor em negrito quando p<0.05.

A tabela 7 descreve as associações dos valores de BIS e TCI EFETOR / Plasma (Tabela 7) na estratificação dos pacientes pelos genótipos do SNP rs3745274 do gene *CYP2B6* ($p \leq 0.05$). Foi identificado que os pacientes com genótipos polimórficos (GT e TT) apresentaram valores de BIS diminuídos em comparação aos pacientes com genótipo selvagem (GG) em todos os períodos avaliados, sendo significativo no tempo T15 ($p=0.032$, modelo dominante) (Tabela 7). Os valores de TCI EFETOR e TCI Plasma foram relativamente superiores quando avaliados os pacientes GT e TT frente aos pacientes GG nos tempos avaliados, especialmente quando se analisa os tempos T20 ($p < 0.05$) (Tabela 7).

Por fim, a Tabela 8 demonstra a associação entre os valores de concentração de propofol ao dormir e ao despertar do paciente, os valores de glicemia capilar e de cortisol, antes e depois dos procedimentos. Interessantemente, os pacientes com genótipo TT apresentaram valores superiores de concentração de Propofol ao despertar quando comparados aos pacientes com genótipo GG (modelo de distribuição genotípica, $p=0.033$; modelo de heterozigose dominante, $p=0.027$. modelo de heterozigose recessiva, $p=0.040$) (Tabela 8).

Tabela 7: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs3745274.

Variáveis	CYP2B6 rs3745274											
	DG ^a				MD ^b		MR ^b		HD ^b		HR ^b	
	GG	GT	TT	p	GT+TT	p	GG+GT	p	GG	p	TT	p
BIS (T0)	96,50±1,89	96,37±2,20	95,92±2,87	0.789	96,26±2,36	0.492	96,45±2,01	0.828	96,50±1,89	0.507	95,92±2,87	0.983
BIS (T5)	61,90±8,39	61,78±8,35	63,00±9,22	0.801	62,07±8,49	0.833	61,85±8,33	0.506	61,90±8,39	0.959	63,00±9,22	0.543
BIS (T15)	51,18±13,88	46,85±15,63	43,31±12,21	0.082	46,00±14,85	0.032	49,43±14,70	0.168	51,18±13,88	0.087	43,31±12,21	0.641
BIS (T20)	56,15±17,02	56,70±18,25	51,75±11,18	0.644	55,49±16,82	0.913	56,38±17,44	0.367	56,15±17,02	0.799	51,75±11,18	0.358
BIS (T25)	61,40±16,36	57,82±15,26	57,40±12,86	0.522	57,69±14,34	0.255	60,02±15,90	0.666	61,40±16,36	0.309	57,40±12,86	0.889
TCI EFETOR (T5)	2,63±0,56	2,63±0,50	2,72±0,70	0.916	2,65±0,55	0.770	2,63±0,53	0.698	2,63±0,56	0.865	2,72±0,70	0.738
TCI EFETOR (T15)	2,77±0,97	2,56±0,82	3,00±0,65	0.175	2,66±0,80	0.522	2,68±0,92	0.167	2,77±0,97	0.214	3,00±0,65	0.074
TCI EFETOR (T20)	2,34±1,04	2,04±0,99	2,71±0,90	0.077	2,21±1,00	0.398	2,22±1,02	0.104	2,34±1,04	0.120	2,71±0,90	0.032
TCI EFETOR (T25)	2,05±0,90	2,10±0,95	2,38±0,78	0.626	2,19±0,90	0.602	2,07±0,91	0.337	2,05±0,90	0.941	2,38±0,78	0.483
TCI PLASMA (T5)	2,94±0,52	2,80±0,43	2,99±0,69	0.384	2,84±0,50	0.294	2,88±0,49	0.667	2,94±0,52	0.177	2,99±0,69	0.422
TCI PLASMA (T15)	2,76±1,01	2,54±0,86	2,98±0,69	0.162	2,65±0,83	0.436	2,67±0,95	0.188	2,76±1,01	0.175	2,98±0,69	0.072
TCI PLASMA (T20)	2,29±1,09	1,93±0,99	2,70±0,93	0.037	2,11±1,02	0.289	2,14±1,06	0.078	2,29±1,09	0.068	2,70±0,93	0.015
TCI PLASMA (T25)	1,94±0,94	2,08±1,01	2,22±0,84	0.680	2,12±0,95	0.512	1,99±0,96	0.415	1,94±0,94	0.845	2,22±0,84	0.819

Legenda: DG.: Modelo de Distribuição Genotípica. MD.: Modelo Dominante. MR.: Modelo Recessivo. HD.: Modelo de Heterozigose Dominante. HR.: Modelo de Heterozigose Recessivo. FC.: Frequência Cardíaca. PAS.: Pressão Arterial Sistólica. PAD.: Pressão Arterial Diastólica. SO₂. Saturação de O₂. Baseado nos testes de Kruskal-Wallis^a ou Mann-Whitney^b. Valor em negrito quando p<0.05.

Tabela 8: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol administrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs3745274.

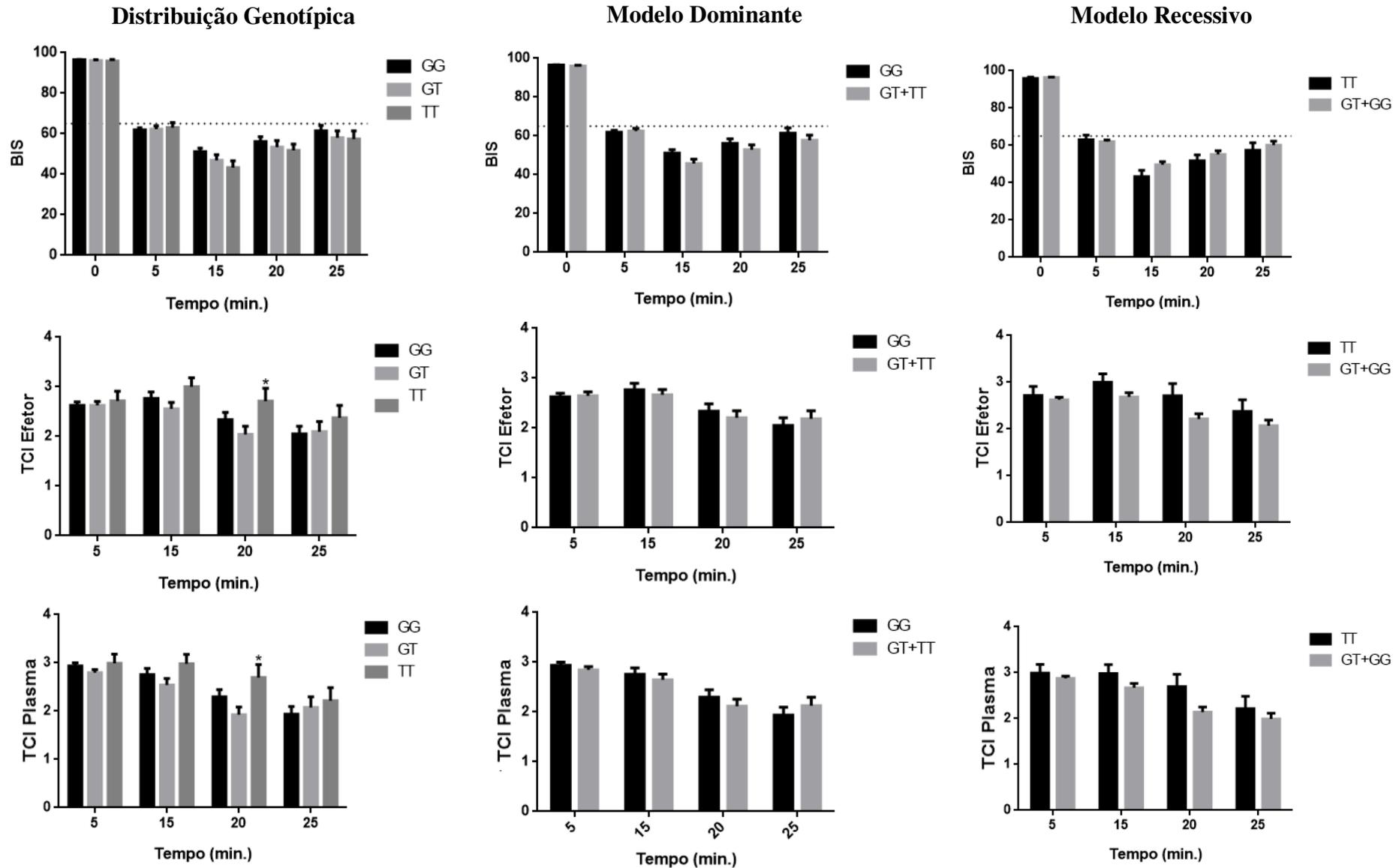
Variáveis	CYP2B6 rs3745274											
	DG ^a				MD ^b		MR ^b		HD ^b		HR ^b	
	GG	GT	TT	p	GT+TT	p	GG+GT	p	GG	p	TT	p
Concentração (dormiu)	2,63±0,54	2,52±0,51	2,72±0,60	0.538	2,57±0,54	0.617	2,59±0,53	0.464	2,63±0,54	0.400	2,72±0,60	0.326
Concentração (acordou)	1,18±0,34	1,03±0,31	1,36±0,61	0.033	1,11±0,41	0.128	1,12±0,33	0.158	1,18±0,34	0.027	1,36±0,61	0.040
Glicemia capilar (antes)	127,55±61,54	120,19±40,35	122,30±67,20	0.602	120,65±46,59	0.595	124,64±54,02	0.322	127,55±61,54	0.861	122,30±67,20	0.423
Glicemia capilar (depois)	127,36±59,70	119,67±29,59	124,20±52,40	0.729	120,65±35,13	0.951	124,32±49,93	0.474	127,36±59,70	0.755	124,20±52,40	0.378
Cortisol (antes)	15,29±7,08	14,98±7,07	16,77±7,13	0.776	15,42±7,05	0.949	15,16±7,03	0.495	15,29±7,08	0.796	16,77±7,13	0.575
Cortisol (depois)	17,06±7,91	15,62±8,26	15,41±7,09	0.673	15,57±7,91	0.383	16,45±8,04	0.865	17,06±7,91	0.392	15,41±7,09	0.845

Legenda: DG.: Modelo de Distribuição Genotípica. MD.: Modelo Dominante. MR.: Modelo Recessivo. HD.: Modelo de Heterozigose Dominante. HR.: Modelo de Heterozigose Recessivo. FC.: Frequência Cardíaca. PAS.: Pressão Arterial Sistólica. PAD.: Pressão Arterial Diastólica. SO₂. Saturação de O₂. Baseado nos testes de Kruskal-Wallis^a ou Mann-Whitney^b. Valor em negrito quando p<0.05.

Posteriormente, realizaram-se as análises de evolução temporal dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma na estratificação dos pacientes pelo modelo de distribuição genotípica, modelo dominante e modelo recessivo do SNP rs3745274 do gene *CYP2B6*. A figura 14 demonstra que todos os pacientes, independentemente do genótipo, apresentaram valores de BIS inferior a 65, representando que todos estavam em plano anestésico adequado. Contudo, não foram observadas diferenças entre os grupos em cada tempo anestésico avaliado (T0 a T25) ($p \geq 0.05$) independentemente do modelo genético avaliado (Figura 16).

Ainda na Figura 14, visualizamos que, para o modelo de distribuição genotípica, é retratado que em todos os tempos avaliados (T5 a T25), os pacientes com genótipo homocigoto polimórfico TT apresentaram valores de TCI EFETOR visivelmente superiores aos pacientes com genótipo homocigoto selvagem GG e heterocigoto GT. Esta análise foi significativa ao verificar exclusivamente o ponto T20 ($p=0.0466$) (Figura 16). Estes achados foram semelhantes quando se observa os valores de TCI Plasma para os pacientes com genótipo TT também se apresentando superiores aos valores dos pacientes com genótipo GG e GT ($p=0.0210$) (Figura 16).

Figura 16: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI Eefetor e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do rs3745274 do gene *CYP2B6*, descritos pelos modelos de distribuição genotípica, dominante e recessivo.

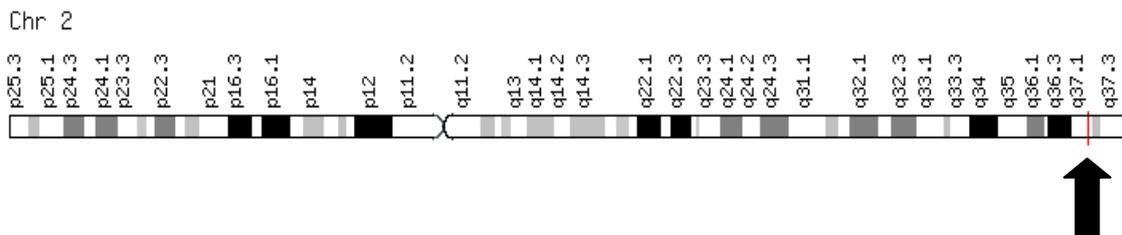


Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.2 Análise do polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9*

O polimorfismo rs72551330 está localizado no braço longo do cromossomo 2 na posição 2q37.1, no gene *UGT1A9* (Figura 17). As frequências alélicas deste polimorfismo foram de 233 (98,67%) para o alelo T e 3 (1,32%) para o alelo C. Quanto às frequências genótípicas, identificamos um total de 110 (97,35%) pacientes com genótipo homozigoto selvagem TT e 3 (2,65%) pacientes com genótipo heterozigoto CT. Não foram identificados pacientes com genótipo homozigoto polimórfico CC na casuística avaliada.

Figura 17: Representação do cromossomo 2 e a indicação (seta escura) da localização do polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9*.



Fonte: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=UGT1A9>

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs72551330 encontraram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0.886$). Devido à ausência do genótipo homozigoto polimórfico CC, foram realizadas somente análises frente a categorização dos pacientes pelo modelo de heterozigose dominante (CLARKE, 2011).

Na Tabela 8, associamos a frequência dos genótipos TT e CT para o polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9* frente às variáveis sexo, IMC, ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar o paciente. Não foram identificadas associações significativas da frequência do referido polimorfismo e as variáveis analisadas ($p \geq 0.05$) (Tabela 9)

Tabela 9: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs72551330.

Variáveis	UGT1A9 rs72551330				p	
	TT		CT			
	N	%	N	%		
Sexo	Masculino	38	34,5	1	33,3	0.726 ^a
	Feminino	72	65,5	2	66,7	
IMC	Peso adequado	38	34,5	1	33,3	0.785 ^a
	Sobrepeso	52	47,3	1	33,3	
ASA	Obesidade	20	18,2	1	33,3	0.912 ^a
	ASA1	37	33,6	1	33,3	
	ASA2	73	66,4	2	66,7	
Idade (anos) (Média±dp)		57±13		50±9		0.271 ^b
Duração do tempo de cirurgia (min.) (Média±dp)		26±8		30±5		0.241 ^b
Tempo do Despertar (min.) (Média±dp)		8,14±3,11		7,67±2,08		0.932 ^b

Baseado no teste de Qui-Quadrado de Pearson^a ou no teste de Mann-Whitney^b.

Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Em um segundo bloco de análises, foram avaliados parâmetros hemodinâmicos, tais como frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica e saturação de O₂, na estratificação dos pacientes pelo genótipo do SNP rs72551330 do gene *UGT1A9* (Tabela 10) em cinco tempos distintos de acompanhamento do processo anestésico do paciente (T0, T5, T15, T20 e T25 minutos). Avaliando-se os valores médios, independentemente do parâmetro, não foram observadas influências significativas da presença do genótipo homozigoto selvagem (TT) ou heterozigoto (CT) quanto às variáveis analisadas ($p \geq 0.05$) (Tabela 10).

Tabela 10: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs72551330.

Variáveis	UGT1A9 rs72551330		p
	TT (Média±DP)	CT (Média±DP)	
Frequência Cardíaca (T0)	81,19±14,77	67,0±8,0	0.052 ^a
Frequência Cardíaca (T5)	78,49±12,82	63,67±4,93	0.049^b
Frequência Cardíaca (T15)	77,23±13,06	68,50±6,36	0.352 ^b
Frequência Cardíaca (T20)	77,85±14,17	61,67±8,14	0.053 ^b
Frequência Cardíaca (T25)	76,89±13,39	62,33±7,51	0.052 ^a
Pressão arterial sistólica (T0)	129,35±22,49	141,0±6,56	0.200 ^a
Pressão arterial sistólica (T5)	101,13±17,09	92,67±10,50	0.375 ^a
Pressão arterial sistólica (T15)	102,73±21,17	105,33±13,65	0.523 ^a
Pressão arterial sistólica (T20)	102,58±21,38	95,67±15,31	0.535 ^a
Pressão arterial sistólica (T25)	103,17±20,28	102,0±15,10	0.966 ^a
Pressão arterial diastólica (T0)	71,53±13,24	82,67±6,43	0.073 ^a
Pressão arterial diastólica (T5)	58,44±11,73	49,33±9,02	0.170 ^a
Pressão arterial diastólica (T15)	59,26±11,91	63,33±10,21	0.425 ^a
Pressão arterial diastólica (T20)	58,87±13,21	55,33±7,23	0.755 ^a
Pressão arterial diastólica (T25)	59,03±13,29	56,67±11,37	0.875 ^a
Saturação de O ₂ (T0)	98,92±1,60	98,67±1,53	0.581 ^a
Saturação de O ₂ (T5)	99,13±1,67	97,67±2,52	0.234 ^a
Saturação de O ₂ (T15)	99,29±1,68	100,0±0,0	0.557 ^a
Saturação de O ₂ (T20)	99,41±1,48	100,0±0,0	0.535 ^a
Saturação de O ₂ (T25)	99,33±1,74	98,33±2,89	0.635 ^a

Baseado nos testes de Mann-Whitney ^a ou *t* de Student ^b. Valor em negrito quando p<0.05.

Na Tabela 11, analisamos a associação entre os valores de BIS, TCI Efetor e TCI Plasma, analisados nos tempos T0, T5, T15, T20 e T25, quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9*. Não foram obtidas associações significantes quanto à influência do SNP rs72551330 sobre os valores de BIS e TCI (Efetor ou Plasma) nos pacientes submetidos à sedação por propofol ($p \geq 0.05$) (Tabela 11).

Tabela 11: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs72551330.

Variáveis	UGT1A9 rs72551330		p
	TT (Média±DP)	CT (Média±DP)	
BIS (T0)	96,35±2,15	97,33±0,58	0.642
BIS (T5)	61,98±8,36	66,33±8,08	0.425
BIS (T15)	48,69±14,47	41,0±6,08	0.425
BIS (T20)	56,22±16,77	43,0±17,09	0.255
BIS (T25)	59,77±15,32	56,67±21,03	0.764
TCI EFETOR (T15)	2,73±0,90	2,93±0,12	0.781
TCI EFETOR (T20)	2,26±1,03	2,91±0,34	0.247
TCI EFETOR (T25)	2,13±0,91	1,90±0,75	0.764
TCI PLASMA (T15)	2,71±0,93	3,07±0,12	0.347
TCI PLASMA (T20)	2,19±1,06	2,75±0,61	0.299
TCI PLASMA (T25)	2,04±0,95	1,79±0,71	0.641

Baseado no teste de Mann-Whitney. Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Em seguida, analisamos a associação dos genótipos TT e CT do SNP rs72551330 do gene *UGT1A9* quanto à concentração de propofol plasmática quando o paciente entrou em plano de sedação (dormiu) e quando acordou, como também quanto ao perfil de glicemia capilar e de cortisol antes e depois do procedimento anestésico (Tabela 12). Não foram observadas diferenças significativas nas médias dos valores obtidos nestas variáveis quanto aos pacientes com genótipo TT e CT ($p \geq 0.05$) (Tabela 12).

Tabela 12: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol administrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs72551330.

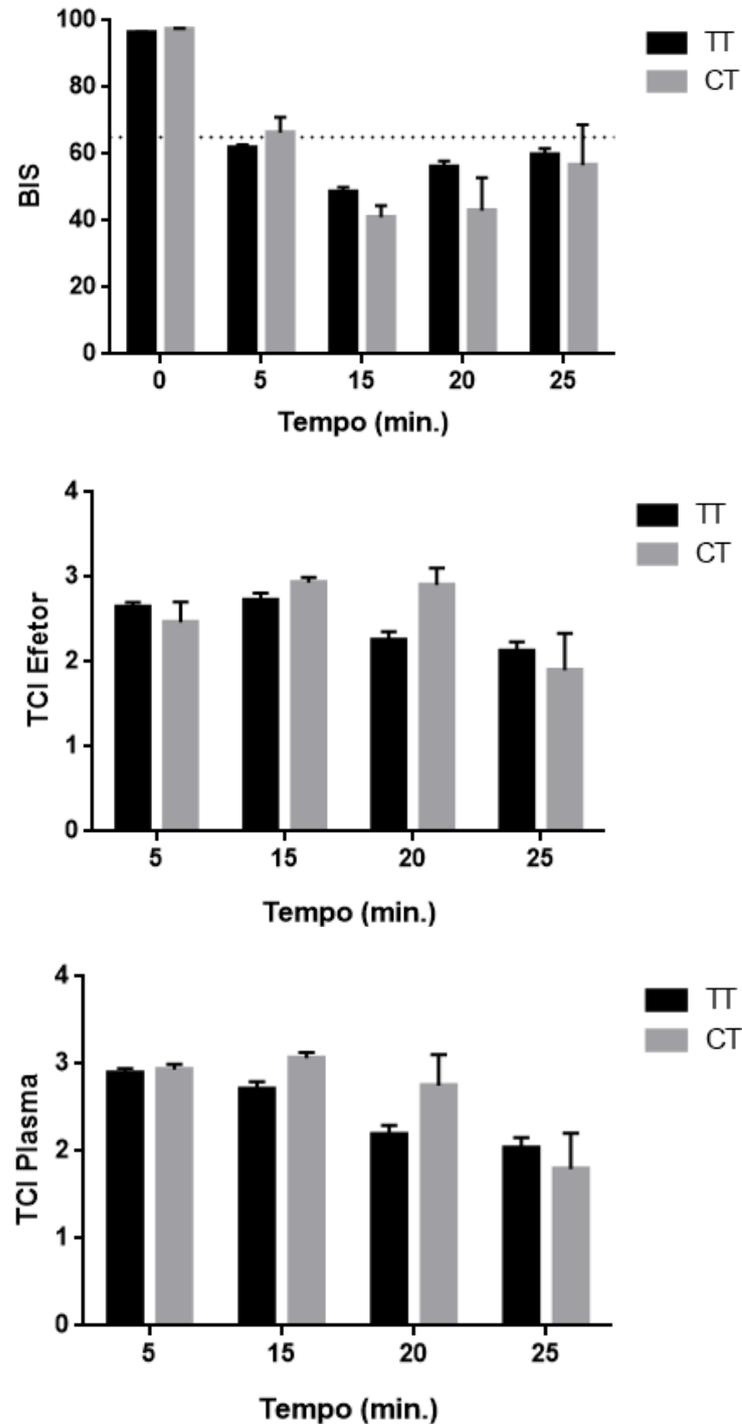
Variáveis	UGT1A9 rs72551330		p
	TT (Média±DP)	CT (Média±DP)	
Concentração (dormiu)	2,61±0,54	2,57±0,21	0.892 ^b
Concentração (acordou)	1,14±0,38	1,07±0,26	0.959 ^a
Glicemia capilar (antes)	124,34±55,58	140,0±50,91	0.467 ^a
Glicemia capilar (depois)	124,46±50,46	131,0±35,36	0.495 ^a
Cortisol (antes)	15,24±6,40	24,67±25,07	0.967 ^a
Cortisol (depois)	16,26±7,68	23,85±16,90	0.179 ^b

Baseado nos testes de Mann-Whitney ^a ou *t* de Student ^b. Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Foram avaliadas as evoluções temporais dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos TT e CT do polimorfismo rs72551330 do gene *UGT1A9*. Independentemente do tempo de seguimento do paciente em

plano anestésico por propofol, não foram observadas diferenças significantes entre os pacientes TT e CT quanto ao BIS, TCI EFETOR e Plasma ($p \geq 0.05$) (Figura 18).

Figura 18: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI Efetor e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do rs72551330 do gene *UGT1A9*.



Fonte: Elaborado pela autora.

4.2.3 Análise do polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2C9*

O polimorfismo rs1057910 está localizado no braço longo do cromossomo 2 na posição 10q23.33 no gene *CYP2C9* (Figura 19). As frequências alélicas deste polimorfismo foram de 221 (93,36%) para o alelo A e 15 (6,64%) para o alelo C. Quanto às frequências genóticas, identificamos um total de 98 (86,72%) pacientes com genótipo homocigoto selvagem AA e 15 (13,28%) pacientes com genótipo heterocigoto CA. Não foram identificados pacientes com genótipo homocigoto polimórfico CC na casuística avaliada.

Figura 19: Representação do cromossomo 10 e a indicação (seta escura) da localização do polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2C9*.



Fonte: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2C9>

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs1057910 encontraram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p=0.460$). Devido à ausência do genótipo homocigoto polimórfico CC, foram realizadas somente análises frente a categorização dos pacientes pelo modelo de heterozigose dominante (CLARKE, 2011).

Na Tabela 13, associamos também a frequência dos genótipos AA e CA para o polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2C9* frente às variáveis de sexo, IMC, ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar o paciente. Não foram identificadas associações significativas da frequência do referido polimorfismo e as variáveis analisadas ($p \geq 0.05$) (Tabela 13).

Tabela 13: Estratificação dos pacientes pelo sexo, IMC, classificação ASA, idade, duração da cirurgia e tempo de despertar de acordo com os genótipos do SNP rs1057910.

Variáveis	CYP2C9 rs1057910				p	
	AA		CA			
	N	%	N	%		
Sexo	Masculino	33	37,7	6	40,0	0.771 ^a
	Feminino	65	66,3	9	60,0	
	Peso adequado	37	37,8	3	20,0	
IMC	Sobrepeso	46	46,9	6	40,0	0.054 ^a
	Obesidade	18	15,3	6	40,0	
ASA	ASA1	34	34,7	5	33,3	0.918 ^a
	ASA2	64	65,3	10	66,7	
Idade (anos) (Média±dp)		56±13		57±12		0.709 ^b
Duração do tempo de cirurgia (min.) (Média±dp)		26±8		25±10		0.516 ^b
Tempo do Despertar (min.) (Média±dp)		8,08±3,12		8,33±2,99		0.799 ^b

Baseado no teste de Qui-Quadrado de Pearson^a ou no teste de Mann-Whitney^b.

Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Posteriormente, seguimos também a avaliação dos parâmetros hemodinâmicos na estratificação dos pacientes pelo genótipo do SNP rs1057910 do gene *CYP2C9* (Tabela 14) também nos três tempos distintos de acompanhamento do processo anestésico do paciente (T0, T5, T15, T20 e T25 minutos). Foi identificado que pacientes com genótipo heterozigoto CA (78,44±12,39) apresentaram um valor médio de frequência cardíaca no ponto T15 inferior aos pacientes com genótipo AA (67,33±13,11) ($p=0.016$) (Tabela 14). Adicionalmente, observou-se também que o valor de saturação de O₂ no ponto T25 dos pacientes com genótipo CA (99,48±1,51) foram menores que os valores referentes aos pacientes com genótipo AA (98,00±2,98) ($p=0.023$) (Tabela 14).

Tabela 14: Estratificação dos pacientes de acordo com os parâmetros hemodinâmicos quanto aos genótipos do SNP rs1057910.

Variáveis	CYP2C9 rs1057910		p
	AA (Média±DP)	CA (Média±DP)	
Frequência Cardíaca (T0)	80,72±14,35	80,60±18,05	0.675 ^a
Frequência Cardíaca (T5)	78,13±12,07	76,73±17,58	0.976 ^b
Frequência Cardíaca (T15)	78,44±12,39	67,33±13,11	0.016^b
Frequência Cardíaca (T20)	77,51±14,07	75,14±15,53	0.630 ^a
Frequência Cardíaca (T25)	75,95±13,14	77,75±17,09	0.727 ^b
Pressão arterial sistólica (T0)	130,16±22,59	126,33±20,54	0.571 ^a
Pressão arterial sistólica (T5)	100,36±15,42	104,07±25,46	0.611 ^a
Pressão arterial sistólica (T15)	102,97±20,79	102,40±22,48	0.879 ^a
Pressão arterial sistólica (T20)	102,81±20,31	100,50±27,29	0.548 ^a
Pressão arterial sistólica (T25)	104,09±19,95	98,75±20,82	0.589 ^a
Pressão arterial diastólica (T0)	71,43±13,56	74,80±9,94	0.174 ^a
Pressão arterial diastólica (T5)	57,70±11,13	60,93±15,60	0.691 ^a
Pressão arterial diastólica (T15)	59,37±11,69	59,47±13,17	0.819 ^a
Pressão arterial diastólica (T20)	59,06±13,09	57,79±13,42	0.676 ^a
Pressão arterial diastólica (T25)	59,81±12,77	54,63±15,28	0.198 ^a
Saturação de O ₂ (T0)	98,88±1,64	99,20±1,32	0.492 ^a
Saturação de O ₂ (T5)	99,09±1,70	99,07±1,71	0.814 ^a
Saturação de O ₂ (T15)	99,38±1,66	99,07±1,62	0.172 ^a
Saturação de O ₂ (T20)	99,48±1,33	99,14±2,14	0.494 ^a
Saturação de O ₂ (T25)	99,48±1,51	98,00±2,98	0.023^a

Baseado nos testes de Mann-Whitney ^a ou *t* de Student ^b. Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Na Tabela 15, analisamos a associação entre os valores de BIS, TCI Efetor e TCI Plasma, analisados nos tempos T0, T5, T15, T20 e T25, quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do polimorfismo SNP rs1057910 do gene *CYP2C9*. Identificamos que pacientes com genótipo polimórfico CA (67,40±7,27) apresentaram valores de BIS superiores aos valores dos pacientes com genótipo selvagem AA (61,14±8,33) no tempo T5 ($p=0.004$). Observou-se que pacientes com genótipo heterozigoto CA (2,21±0,87) apresentaram valores médios de TCI EFETOR no ponto T25 inferiores quando comparados aos pacientes com genótipo homozigoto selvagem AA (2,21±0,87) ($p=0.046$). Os demais achados não foram significantes ($p \geq 0.05$) (Tabela 15). Para a tabela 16, não verificamos associações significativas entre os genótipos AA e CA e as variáveis clínicas analisadas ($p > 0.05$).

Tabela 15: Estratificação dos pacientes de acordo com os valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto aos genótipos do SNP rs1057910.

Variáveis	CYP2C9 rs1057910		p
	AA	CA	
BIS (T0)	96,37±2,05	96,40±2,61	0.391 ^b
BIS (T5)	61,14±8,33	67,40±7,27	0.004^a
BIS (T15)	48,89±14,86	47,00±12,67	0.790 ^b
BIS (T20)	55,38±16,95	58,07±17,12	0.595 ^b
BIS (T25)	58,66±15,08	64,13±17,40	0.316 ^b
TCI EFETOR (T5)	2,65±0,55	2,57±0,58	0.602 ^b
TCI EFETOR (T15)	2,72±0,90	2,68±0,90	0.884 ^b
TCI EFETOR (T20)	2,33±1,04	1,86±0,80	0.115 ^b
TCI EFETOR (T25)	2,21±0,87	1,55±0,97	0.046^b
TCI PLASMA (T5)	2,90±0,51	2,81±0,59	0.651 ^b
TCI PLASMA (T15)	2,71±0,94	2,67±0,93	0.874 ^b
TCI PLASMA (T20)	2,27±1,08	1,79±0,85	0.125 ^b
TCI PLASMA (T25)	2,11±0,92	1,50±0,99	0.112 ^b

Baseado nos testes de *t* de Student ^a ou Mann-Whitney ^b. Valor em negrito quando $p < 0.05$.

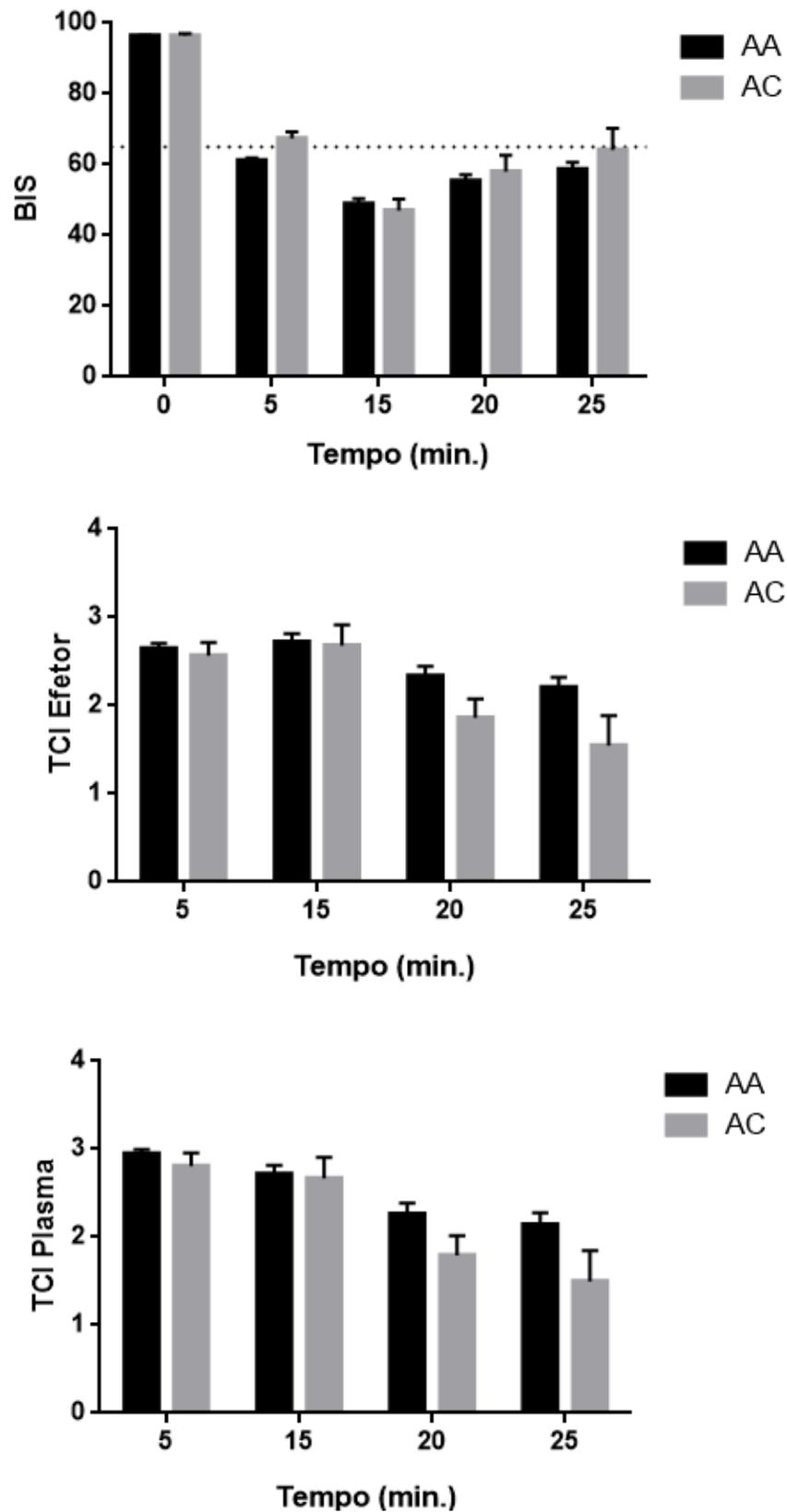
Tabela 36: Estratificação dos pacientes de acordo com a concentração de Propofol administrado e os padrões de Glicemia e Cortisol antes e depois do processo de sedação, segundo o genótipo para o SNP rs1057910..

Variáveis	CYPP2C9 rs1057910		p
	AA (Média±DP)	CA (Média±DP)	
Concentração (dormiu)	2,61±0,55	2,57±0,51	0.809 ^b
Concentração (acordou)	1,15±0,38	1,08±0,34	0.614 ^a
Glicemia capilar (antes)	122,37±54,06	139,21±62,29	0.288 ^a
Glicemia capilar (depois)	122,47±49,51	137,57±53,53	0.222 ^a
Cortisol (antes)	15,93±7,34	12,53±4,34	0.059 ^a
Cortisol (depois)	16,72±8,10	14,57±6,84	0.354 ^b

Baseado nos testes de Mann-Whitney ^a ou *t* de Student ^b. Valor em negrito quando $p < 0.05$.

Por fim, também foram avaliadas as evoluções temporais dos valores de BIS, TCI EFETOR e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos AA e CA do polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2C9*. Independentemente do tempo de seguimento do paciente em plano anestésico por propofol, não foram observadas diferenças significantes entre os pacientes AA e CA quanto ao BIS, TCI EFETOR e Plasma ($p \geq 0.05$) (Figuras 20).

Figura 20: Representação gráfica dos valores de BIS, TCI Efetor e TCI Plasma quanto à estratificação dos pacientes pelos genótipos do SNP rs1057910 do gene *CYP2C9*.

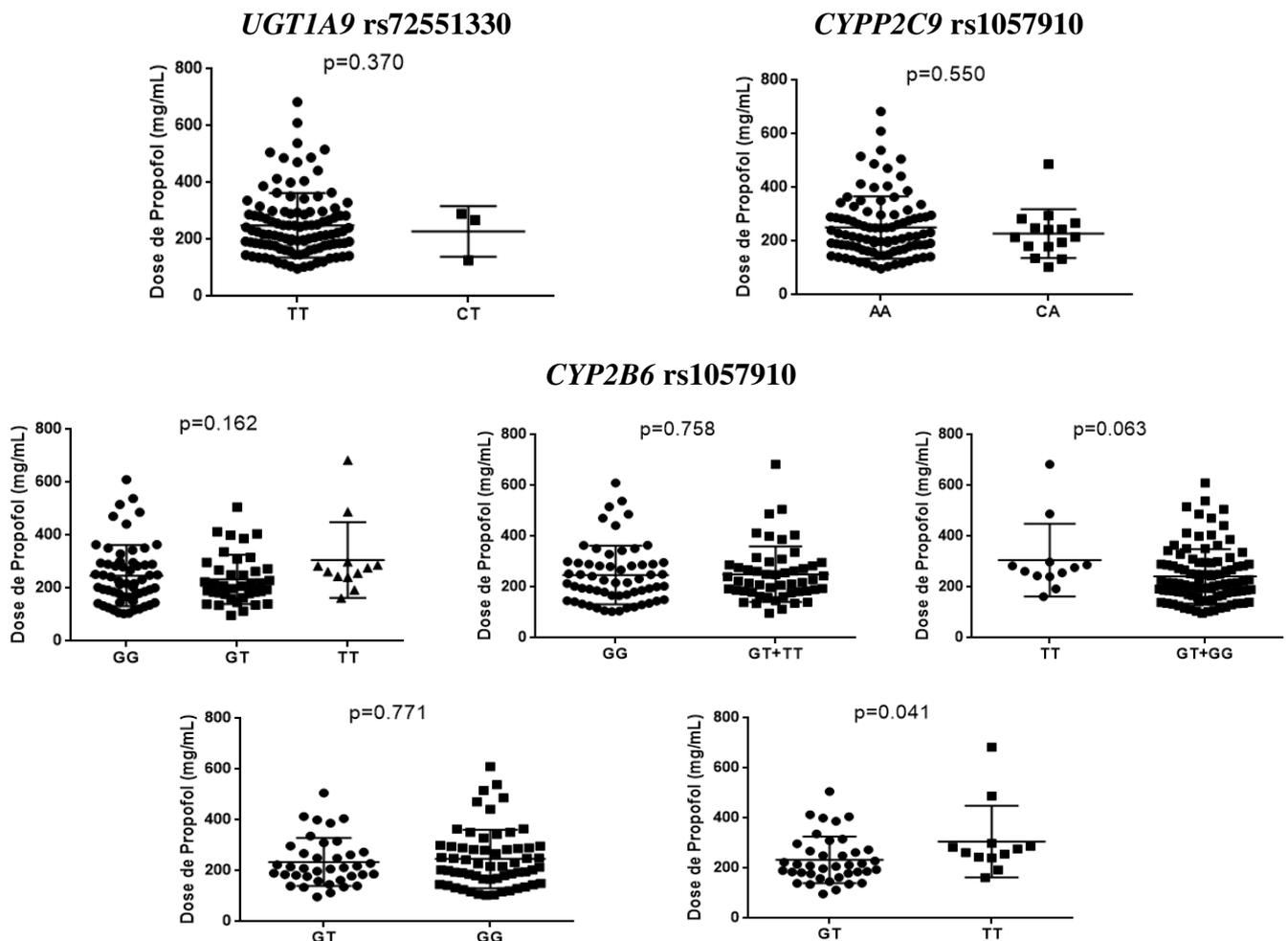


Fonte: Elaborado pela autora.

4.3 Associação entre o consumo total de Propofol no procedimento realizado frente a estratificação dos pacientes pelos genótipos avaliados

O consumo total de propofol utilizado nos procedimentos ambulatoriais de colonoscopia para cada paciente foi obtido e analisado frente à estratificação dos pacientes de acordo com cada polimorfismo em seus respectivos modelos genéticos. Os pacientes com variantes heterozigotas CT e CA, respectivamente dos polimorfismos rs72551330 (*UGT1A9*) e rs1057910 (*CYP2C9*), demonstraram um discreto menor consumo de propofol quando comparados aos casos com variantes homozigotas selvagem, porém, sem significância estatística ($p>0.05$) (Figura 21). Por outro lado, pacientes com variante homozigota polimórfica TT apresentaram valores superiores de consumo de propofol quando comparados aos pacientes com genótipo GG e GT para o polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*, sendo significativo quando analisado no modelo de heterozigose recessiva ($p=0.041$) (Figura 21).

Figura 21: Representação gráfica dos valores de consumo de propofol estratificados pelos genótipos dos polimorfismos avaliados.



Modelo de Heterozigose dominante para os polimorfismos rs 72551330 e rs1057910 para os genes *UGT1A9* e *CYP2C9*, respectivamente. Para o polimorfismo rs1057910 do gene *CYP2B6*, da esquerda para direita, vê-se os modelos de distribuição genotípica, modelos dominantes e recessivos e de heterozigose dominante e recessiva.

4.4 Análise Multivariada entre os parâmetros clínicos e genéticos como fatores preditivos da dose de Propofol

Foi realizada uma análise de regressão linear multivariada para inferir se as variáveis clínicas preconizadas neste estudo (Tabela 17) correspondem a fatores preditivos da dose total de propofol utilizada durante o procedimento realizado. A análise de regressão demonstrou um valor de $R= 0.911$, indicando um excelente valor de predição para as variáveis analisadas. Adicionalmente, verificou-se que o valor de R^2 (R square) foi igual a 0.740, sendo possível inferir que as variáveis clínicas analisadas explicam 74% da variabilidade das doses de propofol utilizada (Tabela 17). A razão F obtida na tabela ANOVA na análise do modelo de regressão geral demonstrou que as variáveis clínicas prevêm de forma significativa a dose de propofol utilizada ($F(21, 40) = 9.262, p<0.0001$), ou seja, o modelo de regressão demonstrou um bom ajuste dos dados.

Tabela 17: Análise de regressão linear múltipla para as variáveis clínicas como predictoras no consumo de propofol nos procedimentos de colonoscopia.

Covariáveis	B	dp	p	95% Intervalo de Confiança	
				Lower	Upper
Peso	4.807	.897	.000	2.994	6.619
Idade	1.834	.834	.034	.148	3.520
Sexo	11.017	18.754	.560	-26.886	48.921
IMC	4.738	15.911	.767	-27.419	36.894
Classificação ASA	31.249	19.732	.121	-8.630	71.128
Duração do procedimento (min.)	8.164	1.624	.000	4.883	11.446
Frequência cardíaca	-1.090	.780	.170	-2.665	.486
Pressão arterial sistólica	-1.892	.679	.008	-3.264	-.519
Pressão arterial diastólica	1.778	1.125	.122	-.495	4.051
Saturação de O ₂	-.734	4.431	.869	-9.689	8.222
BIS	1.222	.999	.228	-.797	3.241
TCI EFETOR	80.543	197.169	.685	-317.951	479.037
TCI Plasma	-56.385	191.251	.770	-442.917	330.147
Glicemia capilar depois	-.129	.166	.442	-.465	.207
Cortisol depois	.565	1.288	.663	-2.039	3.169
Tempo despertar	-4.609	3.622	.210	-11.929	2.711
HD <i>UGT1A9</i> rs72551330	108.528	96.589	.268	-86.686	303.742
HD <i>CYP2C9</i> rs1057910	-74.161	26.820	.009	-128.366	-19.956
DG <i>CYP2B6</i> rs3745274	11.131	12.252	.369	-13.631	35.893

Na análise do significado estatístico de cada variável clínica, observou-se que o peso, a idade, o tempo do procedimento, a pressão arterial sistólica e o polimorfismo rs1057910 para o gene *CYP2C9* corresponderam a valores preditivos frente à dose de propofol utilizada

(Tabela 17). O peso ($B=4.807\pm 0.897$), a idade ($B=1.834\pm 0.834$) e a duração do procedimento ($B=8.164\pm 1.624$) corresponderam a fatores associados ao aumento da dose de propofol, enquanto a pressão arterial sistólica ($B=-1.892\pm 0.679$) e os genótipos (AA versus CA) do SNP rs1057910 gene *CYP2C9* ($B=-74.161\pm 26.820$) diminuíram a dose total de propofol utilizada (Tabela 17).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou avaliar a correlação entre os aspectos clínicos e de monitorização da consciência em pacientes submetidos à sedação com propofol como fármaco único, estratificados por genotipagem, por genes relacionados ao metabolismo do Propofol (*UGT1A9*, *CYP2B6* e *CYP2C9*). É o primeiro estudo no Brasil que utiliza propofol como fármaco único e que avalia o impacto do polimorfismo dos 3 genes mais evidentes no metabolismo do propofol concomitantemente, buscando, dentro dos estudos de farmacogenética, desvendar a etiologia da variabilidade individual do propofol, visando uma medicina de precisão.

Inicialmente, é importante reforçarmos que a administração de propofol como fármaco único em um único procedimento clínico utilizado em nosso estudo, teve como objetivo eliminar a possibilidade de interações medicamentosas com este fármaco e propiciar o mesmo tipo de estímulo doloroso a todos os pacientes (colonoscopia), favorecendo uma melhor compreensão do impacto dos polimorfismos avaliados no seu metabolismo. Além disto, buscamos estabelecer um novo estudo sobre o consumo exclusivo de propofol, visto que ensaios semelhantes são escassos na literatura, pois a grande parte das pesquisas realizados são baseados na avaliação de pacientes submetidos a anestesia geral ou ao emprego de vários fármacos concomitantes (JAAP VUYK, MD et al., 1997; THOMAS et al., 2004).

Salientamos, ainda, que, na presença de opióides, a concentração ideal de propofol sofre alterações em sua dose necessária devido ao sinergismo ou efeito aditivo existente entre os demais fármacos anestésicos (JAAP VUYK, MD et al., 1997; THOMAS et al., 2004). Adicionalmente, o propofol inibe o metabolismo de alfentanil e sufentanil, produzindo aumentos nas concentrações de opióides de aproximadamente 15%; por outro lado, estes agentes aumentam o volume de distribuição e reduzem a depuração de propofol, resultando em aumentos em concentrações de propofol de aproximadamente 20% (THOMAS et al., 2004).

Este achado é explicado quando verificamos que, segundo Le Guellec e colaboradores (1995), vários medicamentos amplamente administrados concomitantemente podem inibir a glucuronidação de propofol *in vitro*; vê-se tal fato quando se observa que a administração de fentanil pode aumentar em 50% as concentrações de propofol em humanos quando administrado antes da indução da anestesia com propofol (LE GUELLEC et al., 1995). Portanto, avaliar as características clínicas e o impacto dos genótipos de genes de

metabolismo em pacientes submetidos à sedação por propofol como único fármaco gera dados mais consistentes e sem viés metabólico.

Quanto aos aspectos clínicos, dentre todas as variáveis analisadas dos 124 pacientes submetidos à sedação por propofol, como fármaco único, verificamos que o sexo do paciente foi o achado clínico mais relevante, especialmente quando se avaliou a concentração da dose de indução do propofol. Neste momento, foi verificado que a concentração efetiva de propofol foi maior no sexo masculino ($2.77 \pm 0.61 \mu\text{g/mL}$), quando comparado ao sexo feminino ($2.54 \pm 0.52 \mu\text{g/mL}$), para um mesmo valor de BIS ($\cong 65$, para ambos os sexos).

Muitos estudos têm mostrado que a farmacodinâmica dos medicamentos, por exemplo, o propofol, é influenciada pelo gênero. ARYA e colaboradores (2013) observaram que pacientes do sexo masculino necessitaram de uma maior quantidade de propofol na indução anestésica quando comparados aos pacientes do sexo feminino, observado mediante uso de BIS (1.83 ± 0.3 v/s 1.75 ± 0.4 mg/kg respectivamente), semelhantemente ao presente estudo, ou através de avaliação clínica caracterizada por perda da resposta verbal (2.06 ± 0.4 v/s 1.65 ± 0.4 mg/kg respectivamente)

Kodaka e colaboradores (2005) também encontraram que homens necessitaram significativamente de mais propofol do que as mulheres no momento da indução anestésica (2.9 ± 0.2 v/s 2.7 ± 0.1 mg/kg respectivamente), sem haver diferença no valor do BIS (KODAKA et al., 2005). TSAOUSI e colaboradores (2019) também verificaram em seu estudo que a dosagem de propofol foi significativamente maior nos indivíduos do sexo masculino (mediana de 0,29) em comparação aos do sexo feminino (mediana de 0,17). Em idosos, a cinética do propofol demonstrou diferir também entre os dois sexos (VUYK, et al., 2001). Assim, estes dados reforçam o fato de que a concentração plasmática de propofol depende de fatores como idade, peso corporal, dose, taxa de infusão, débito cardíaco e, também, do sexo do paciente (ADACHI et al., 2001), correspondendo a um fator crítico e essencial para a correta conduta clínica do anestesista ao administrar esse fármaco.

Além dos achados clínicos, realizamos o primeiro estudo de análise da frequência dos polimorfismos dos genes *CYP2B6* rs3745274, *UGT1A9* rs72551330 e *CYP2C9* rs1057910, na associação com as variáveis clínicas em pacientes submetidos à sedação por propofol como único fármaco. Foi identificado que os SNPs rs3745274 e rs1057910 dos genes *CYP2B6* e *CYP2C9*, respectivamente, apresentaram impacto no metabolismo do propofol.

Analisando-se o impacto do polimorfismo *CYP2B6* rs3745274, verificamos que a presença de genótipos com a variante polimórfica (GT e TT) estiveram associadas a menores

valores de frequência cardíaca, de pressão arterial sistólica e diastólica e de valores de BIS quando comparados aos pacientes com genótipo selvagem homocigoto GG, tanto no processo de evolução anestésica quanto na avaliação dos distintos modelos genéticos utilizados. Por outro lado, os pacientes GT e TT tiveram valores de TCI Efetor , TCI plasma e de concentração de propofol ao despertar (exclusivamente para pacientes com genótipo TT) superiores quando avaliados frente aos pacientes GG. Este dado é reafirmado, quando observamos que pacientes com genótipo homocigoto polimórfico TT apresentaram valores superiores de consumo de propofol quando comparados aos pacientes com genótipo GG e GT para o polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*, sendo significativo quando analisado no modelo de heterocigose recessiva (TT versus GT).

Estes resultados, em conjunto, convergem para um mesmo significado, onde podemos observar que houve um maior consumo de propofol pelos pacientes com variantes polimórficas GT e TT para o polimorfismo *CYP2B6* rs3745274. Esse aumento foi evidenciado pela necessidade de maiores doses de propofol empregadas, tal como é demonstrado pelos resultados do TCI plasma e TCI Efetor , conseqüentemente, diminuindo os valores de BIS, mostrando que o nível de consciência ficou mais profundo, bem como ocorre também a diminuição dos valores dos dados hemodinâmicos decorrentes, provavelmente, pelo aumento da dose do propofol.

É importante ser destacado que o polimorfismo c.516G>T tem sido consistentemente associado à menor expressão de mRNA funcional e de sua proteína, um efeito atribuído principalmente a um processo de splicing errôneo, mas também a mudanças na sua atividade catalítica, sendo esta última aparentemente específica do substrato. Como o *CYP2B6* é demonstrado ser responsável pela variabilidade na hidroxilação do propofol, compreende-se que a variante polimórfica T pode afetar os níveis e a eficácia do propofol no sangue (COURT et al., 2001; ZANGER et al., 2007). Este resultado é um ponto de importante discussão para diversos autores.

Kanaya e colaboradores (2018) não identificaram associações significantes entre a presença da variante polimórfica T e o metabolismo de propofol em uma população de 88 pacientes japoneses, mesmo quando utilizado o propofol como único fármaco (KANAYA et al., 2018). Contrariamente, o único relato de associação dessa variante e o metabolismo do propofol em 108 pacientes Brasileiros, proposto por Mourão e colaboradores (2016), demonstrou que a variante T determinou uma dose menor de propofol quando este foi administrado a pacientes submetidos à anestesia geral intravenosa (propofol + sevoflurano, remifentanil ou sevoflurano + remifentanil) (MOURÃO et al., 2016).

Por outro lado, Mastrogianni e colaboradores (2014) examinaram o efeito do polimorfismo *CYP2B6* c.516G>T sobre as concentrações de propofol como único fármaco, quantificadas por análise de espectrometria de massa, após uma única dose em "bolus" no sangue de 44 mulheres gregas submetidas à recuperação de oócitos. Os autores identificaram que os dados revelaram uma forte tendência de associação do alelo T com altas concentrações de propofol determinadas no sangue total, logo após uma única dose, visualizando que as concentrações de propofol que eram maiores do que um desvio padrão da média estavam quase invariavelmente associadas à presença do alelo T (MASTROGIANNI et al., 2014).

Nesta premissa, vê-se que nossos resultados fornecem novos achados sobre o impacto do polimorfismo c.516G>T sob o metabolismo do propofol, sendo sugerido que essa alteração c.516G>T se correlaciona com a taxa de biotransformação rápida do propofol também quando este é administrado de forma única, também em outra população. Este achado pode ser reforçado, também, quando se avalia o estudo de Mikstacki e colaboradores (2017), que identificaram resultados semelhantes mesmo quando utilizado o propofol concomitante à outros fármacos em uma população de pacientes poloneses (MIKSTACKI et al., 2017).

No estudo em questão, os autores avaliaram o impacto do polimorfismo c.516G>T sobre perfil farmacocinético individual de propofol em pacientes poloneses submetidos à anestesia geral (propofol + fentanil). Foi identificado que os pacientes com a presença da variante polimórfica T foram caracterizados como um grupo de casos com perfil de metabolizadores rápidos para o propofol, fato este que corrobora e reafirma nossa hipótese (MIKSTACKI et al., 2017).

Em relação às análises relativas ao impacto do SNP rs1057910 do gene *CYP2C9*, foi identificada uma importante participação da variante polimórfica C no genótipo heterozigótico, influenciando uma diminuição dos valores de TCI Plasma e TCI CEF, em toda a evolução sedativa, sendo significativo mais especificamente no tempo T25. Além disto, pela análise multivariada, os resultados aqui apresentados demonstraram que o modelo de heterozigose dominante (AA selvagem versus CA heterozigoto) deste SNP correspondeu a um fator preditivo significativo relacionado à diminuição da dose total de propofol utilizada ($B=-74.161\pm 26.820$).

É importante destacarmos que o *CYP2C9* é um gene clinicamente relevante que codifica enzimas envolvidas na degradação de certos medicamentos, como tolbutamida, fenitoína, S-varfarina, fluoxetina, amitriptilina e vários antiinflamatórios não esteróides (MINERS et al., 1998). Court e colaboradores (1999) concluíram também que o *CYP2C9* contribui em pelo menos 50% da oxidação do propofol.

Sabe-se que os polimorfismos genéticos do *CYP2C9* podem levar à amplas variações interindividuais no metabolismo de distintas drogas e que há aproximadamente 57 alelos diferentes desse gene já identificados (THAKKAR et al., 2012). Porém, poucos são os relatos que descrevem o envolvimento do polimorfismo rs1057910 (c.1075A>C) no metabolismo do Propofol, principalmente quando utilizado como único fármaco. Por exemplo, em uma população polonesa, Mikstacki e colaboradores (2017) demonstraram que o polimorfismo c.1075A>C não afeta o processo farmacocinético do propofol em pacientes adultos submetidos a anestesia geral para cirurgia laringoscópica.

Assim, interpretamos que nossos resultados são pioneiros e inéditos quanto ao papel do SNP c.1075A>C do gene *CYP2C9* no metabolismo do propofol isoladamente, especialmente em população Brasileira, provavelmente, atuando como um componente que favorece a uma lenta metabolização deste fármaco, diminuindo a atividade enzimática de hidroxilação do propofol, consistindo em mais um ponto de confirmação de que o polimorfismo c.1075A>C é funcional no processo de metabolização do propofol.

Para o polimorfismo do gene *UGT1A9*, não foram identificadas associações significantes entre a frequência deste SNP e as variáveis clínicas avaliadas dos pacientes submetidos à sedação por propofol como único fármaco. Conforme já exposto, certos polimorfismos genéticos de enzimas do metabolismo do propofol podem afetar a concentração de propofol no sangue, sendo este processo de biotransformação do propofol muito dependente do metabolismo hepático. Nesta premissa, o *UGT1A9* (*difosfato de uridina (UDP) -glucuronosiltransferase (UGT) 1A9*) corresponde a uma das principais enzimas envolvidas no metabolismo do propofol, sendo responsável pela hidroxilação e glucuronidação deste fármaco (TAKAHASHI et al., 2008; FUJITA et al., 2018).

Verifica-se que há relatos de distintos SNPs do gene *UGT1A9* frente ao metabolismo do Propofol. Fujita e colaboradores (2018) relataram o efeito dos SNPs i399C>T (rs2741049) e 766 G>A (rs58597806) sobre o TCI no processo de sedação por Propofol em uma população de 69 pacientes Japoneses submetidos a um processo de anestesia geral (+remifentani). Os autores não identificaram associação significativa da frequência destes alvos com o metabolismo deste fármaco (FUJITA et al., 2018).

Wang e colaboradores (2017) avaliaram a influência dos polimorfismos -440C/T, -1818C/T e -1887T/G do gene *UGT1A9* na eficácia do propofol em 156 pacientes Chineses submetidas ao método de aborto indolor. Dentre os SNPs avaliados, foi verificado que a presença do SNP -440C/T CC esteve relacionado a uma exibição de BIS de durações mais

curtas de avaliação de alerta/sedação do observador em até 4 pontos, com tempos de BIS mais curtos chegando a 80, bem como concentrações mais altas no TCI Efetor .

Para o SNP c.98T>C (rs72551330), foco do presente estudo, foi identificado somente o estudo de Mikstacki et al. (2017), os quais verificaram o impacto das alterações genéticas desse polimorfismo no perfil farmacocinético individual do propofol em pacientes poloneses submetidos à anestesia geral. Contudo, os autores identificaram que, nessa população, os genótipos do polimorfismo c.98T>C não afetaram o perfil farmacocinético do propofol (MIKSTACKI et al., 2017). Porém, não há relatos de associação desse alvo no metabolismo do propofol como único fármaco e, também, na população Brasileira, tornando os resultados ora apresentados inéditos e de real importância, pois demonstram que o SNP c.98T>C não afeta o processo de metabolização dessa droga.

Uma importante limitação deste estudo está associada ao fato de que não foram realizadas as mensurações séricas de propofol no sangue dos pacientes avaliados, similarmente a outros estudos (MIKSTACKI et al., 2017). Contudo, é necessário salientar que o presente estudo avaliou o metabolismo de propofol sem outras associações medicamentosas, como é o caso de pesquisas que avaliaram pacientes submetidos à processos de anestesia geral (MOURÃO et al., 2016; FUJITA et al., 2018). Assim, entendemos que os resultados aqui apresentados são reais e fiéis aos achados observados nas análises experimentais, representando exclusivamente o impacto dos polimorfismos na resposta metabólica particular do propofol.

Conclui-se que os polimorfismos rs1057910 e rs3745274 dos genes *CYP2C9* e *CYP2B6*, respectivamente, afetam o metabolismo do propofol em pacientes submetidos exclusivamente a este fármaco. Foi possível verificar que a avaliação dos genótipos desses alvos pode favorecer a um ajuste na posologia do propofol para cada paciente de posse de diferentes genótipos, tornando assim o efeito do propofol mais preciso e dentro dos efeitos desejados no procedimento anestésico.

Visualizamos que os resultados aqui apresentados constituem uma inspiração para novos estudos mais extensos e que abranjam uma maior casuística, especialmente, incluindo pacientes de outras regiões do Brasil. Assim, será possível ser avaliado se a variabilidade genética da população é um fator de imprecisão sobre o impacto dos SNPs rs1057910 e rs3745274 na metabolização do propofol, buscando desvendar a etiologia da variabilidade individual deste fármaco, visando uma medicina de precisão abrangente e eficiente.

6 CONCLUSÕES

A partir do desenvolvimento deste estudo, podemos concluir que:

- Dentre as variáveis clínicas avaliadas dos pacientes submetidos à sedação exclusiva por propofol, foi verificado que o sexo do paciente foi o achado clínico mais relevante, especialmente quando se mensurou a concentração da dose de indução do propofol, demonstrando que a concentração efetiva de propofol foi maior no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino, para um mesmo valor de BIS;

- Em relação ao impacto do polimorfismo rs3745274 do gene *CYP2B6*, foi identificado que as variantes polimórficas GT e TT são associadas à diminuição de parâmetros hemodinâmicos e de BIS e a um aumento de valores de TCI Efetor, TCI plasma e de concentração de propofol ao despertar, demonstrando que a alteração c.516G>T (Q172H) se correlaciona com a taxa de biotransformação rápida do propofol quando este é administrado de forma única;

- Quanto ao SNP rs1057910 do gene *CYP2C9* (c.1075 A>C) foi identificado que a variante polimórfica C no genótipo heterozigótico, influencia a diminuição dos valores de TCI Plasma e TIVA CEF, em toda a evolução sedativa, e corresponde a um fator preditivo significativo relacionado à diminuição da dose total de propofol utilizada, provavelmente, atuando como um componente que favorece uma lenta metabolização deste fármaco, diminuindo a atividade enzimática de hidroxilação do propofol.

- Conclui-se que os polimorfismos rs1057910 e rs3745274 dos genes *CYP2C9* e *CYP2B6*, respectivamente, afetam o metabolismo do propofol em pacientes submetidos exclusivamente a este fármaco.

REFERÊNCIAS

- ABSALOM, AR et al. Pharmacokinetic models for propofol--defining and illuminating the devil in the detail. **Br J Anaesth.**, v. 103, n. 1, p. 26-37, 2009.
- ADACHI, YU et al. The determinants of propofol induction of anesthesia dose. **Anesth Analg.**, v. 92, p. 656-61, 2001.
- AL-KADI, M. I.; REAZ, M. B. I.; MOHD ALI, M. A. Evolution of electroencephalogram signal analysis techniques during anesthesia. **Sensors (Switzerland)**, 2013. MDPI AG.
- ALKIRE, M. T.; HUDETZ, A. G.; TONONI, G. Consciousness and anesthesia. **Science**, 7. nov. 2008.
- ANDERSON, N. R.; WISNESKI, K. J. Automated analysis and trending of the raw EEG signal. **Neurodiagnostic Journal**, v. 48, n. 3, p. 166-191, 2008.
- ARYA, Snehdeep; ASTHANA, Veena; SHARMA, Jagdish P. Clínica vs. indução de propofol guiada por índice bispectral: Um estudo comparativo. **Jornal saudita de anestesia** , v. 7, n. 1, pág. 75, 2013.
- ASSERHØJ, LL et al. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut † †This Article is accompanied by Editorial Aev401. **British Journal of Anaesthesia**, v. 116, n. 1, p. 77-82, 2016.
- BEHROOZ, A. Pharmacogenetics and anaesthetic drugs: Implications for perioperative practice. **Annals of Medicine and Surgery**, 1. dez. 2015. Elsevier Ltd.
- BODENHAM, A et al. Propofol infusion and green urine. **Lancet**. Sep v. 26, n. 2, p. 8561:740, 1987.
- BRUHN, J.; RÖPCKE, H.; HOEFT, A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. **Anesthesiology**, v. 92, n. 3, p. 715-726, 2000. Lippincott Williams and Wilkins.
- BRYSON, H. M.; FULTON, B. R.; FAULDS, D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. **Drugs**, v. 50, n. 3, p. 513-59, 1995.
- CANGIANI, LM et al. **Tratado de anestesiologia SAESP** [8ed.], 2 v. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. 3890.
- CASHMAN, JR et al. Pharmacokinetics and molecular detoxication. **Environmental health perspectives**, v. 104 Suppl 1, p. 23-40, mar. 1996.
- CHIDAMBARAN, V et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and dosing simulation of propofol maintenance anesthesia in severely obese adolescents. **Paediatr Anaesth.**, v. 25, n. 9, p. 911-923, 2015.
- CLARKE, G.M; ANDERSON, C.A; PETTERSSON, F.H.; et al. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. **Nature protocols**, v. 6, n. 2, p. 121 - 133, 2011.

COURT, MH et al. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. **Anesthesiology**, v. 94, n. 1, p. 110–119, 2001. Lippincott Williams and Wilkins.

COURT, MH et al. Propofol hydroxylation by dog liver microsomes: assay development and dog breed differences. **Drug Metab. Dispos.**, v. 27, p. 1293–1299, 1999.

ENGDAHL, O et al. Cerebrospinal fluid concentrations of propofol during anaesthesia in humans. **Br J Anaesth.**, v. 81, n. 6, p. 957-9, 1998 Dec.

ESTABROOK, RW. A passion for P450s (remembrances of the early history of research on cytochrome P450) **Drug Metabolism and Disposition. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 1 dez. 2003.

FAN W, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** v. 19, n. 8, p. 1520-9, 2015.

FUJITA A, et al. Effect of sex and polymorphisms of CYP2B6 and UGT1A9 on the difference between the target-controlled infusion predicted and measured plasma propofol concentration. **JA Clin Rep**, v. 4, n. 59, 2018.

FENG, AY et al. Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, 1. jan. 2017. Medknow Publications.

HALES TG, LAMBERT JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. **Br J Pharmacol.**, v. 104, n. 3, p. 619-28, 1991 Nov.

HE, Y L. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, p. 986–991, 2000.

HEYSE, B et al. Comparison of contemporary EEG derived depth of anesthesia monitors with a 5 step validation process. **Acta anaesthesiologica Belgica**, v. 60, n. 1, p. 19–33, 2009.

HIRAOKA, H et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 2, p. 176–182, 2005.

IRWIN, M G et al. Influence of propofol-based total intravenous anaesthesia on peri-operative outcome measures: a narrative review. **Anaesthesia**, v. 75, n. 1, 2020.

JAIMES-SANTOYO, J et al. El Citocromo P-450. **Rev Hosp Jua Mex.**, v. 81, n. 4, p. 250-256, 2014.

JEVTOVIC-TODOROVIC, V et al. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: An expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. **British Journal of Anaesthesia**, v. 111, n. 2, p. 143–151, 2013. Oxford University Press.

JONSSON, MALIN M et al. Effect of propofol on carotid body chemosensitivity and cholinergic chemotransduction. **Anesthesiology**, v. 102, p. 110-6, 2005

- KANAYA, A et al. Impact of clinical factors and UGT1A9 and CYP2B6 genotype on inter-individual differences in propofol pharmacokinetics. **Journal of Anesthesia**, v. 32, n. 2, p. 236–243, 2018. Springer Tokyo.
- KHAN, MS et al. Pharmacogenetics, Plasma Concentrations, Clinical Signs and EEG During Propofol Treatment. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 115, n. 6, p. 565–570, 1 dez. 2014.
- KIANG, TKL et al. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. **Pharmacology and Therapeutics**. Elsevier Inc., , abr. 2005.
- KING, C et al. UDP-Glucuronosyltransferases. **Current Drug Metabolism**, v. 1, n. 2, p. 143–161, 1 set. 2000.
- KODAKA M, JOHANSEN JW, SEBEL PS. The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. **Anesth Analg**. 2005.
- LE GUELLEC, C et al. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 855-861, 1995.
- LORYAN, I.; LINDQVIST, M.; JOHANSSON, I.; et al. Influence of sex on propofol metabolism, a pilot study: Implications for propofol anesthesia. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 4, p. 397–406, 2012.
- MACHU TK, HARRIS RA. Alcohols and anesthetics enhance the function of 5-hydroxytryptamine₃ receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. **J Pharmacol Exp Ther.**, 1994
- MAGELLA, H.A., CHEIBUB, Z.B. Propofol: revisão bibliográfica. **Rev Bras Anesthesiol**, v.40, n.4, p.289-294, 1990.
- MACKENZIE, PI *et al.* Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 15, n. 10, p. 677–685, out. 2005.
- MASTROGIANNI, O et al. Association of the CYP2B6 c.516G>T polymorphism with high blood propofol concentrations in women from northern Greece. **Drug Metab Pharmacokinet.**, v. 29, n. 2, p. 215-8, 2014.
- MEIERHENRICH, R et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: A pilot study. **Anaesthesia**, v. 65, n. 11, p. 1085–1093, 2010.
- MIKSTACKI, A et al. The effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia. **Journal of Applied Genetics**, v. 58, n. 2, p. 213–220, 2017. Springer Verlag.
- MINERS JO, BIRKETT DJ. Cytochrome P450C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 45, n. 6, p. 525-38, 1998.

- MURPHY, PG et al. THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PROPOFOL (2,6-DIISOPROPYLPHENOL). **British Journal of Anaesthesia**, v. 68, n. 6, p. 613–618, 1992.
- MYLES, P. S. Prevention of awareness during anaesthesia. **Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology**, set. 2007.
- NELSON, D. R.; NEBERT, D. W. Cytochrome P450 (*CYP*) Gene Superfamily. In: **eLS**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2018. p. 1–19.
- NIEUWENHUIJS, D et al. Propofol for monitored anesthesia care: Implications on hypoxic control of cardiorespiratory responses. **Anesthesiology**, v. 92, n. 1, p. 46–54, 2000. Lippincott Williams and Wilkins.
- NUNES, RR. et al. Brazilian consensus on anesthetic depth monitoring. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 65, n. 6, p. 427–436, nov. 2015.
- PALANCA, B. J. A.; MASHOUR, G. A.; AVIDAN, M. S. Processed electroencephalogram in depth of anesthesia monitoring. **Current Opinion in Anaesthesiology**, out. 2009.
- PAVLOVIC, DIMITRIJE et al. The Effect of *UGT1A9*, *CYP2B6* and *CYP2C9* Genes Polymorphism on Propofol Pharmacokinetics in Children. **Farmacogenômica e medicina personalizada** vol. 13 13-27. 17 de jan, 2020.
- RESTREPO, J.; GARCIA-MARTIN, E.; MARTINEZ, C.; AGUNDEZ, J. Polymorphic Drug Metabolism in Anaesthesia. **Current Drug Metabolism**, v. 10, n. 3, p. 236–246, 2009. Bentham Science Publishers Ltd.
- ROSES, AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. **Nature**. 15;405(6788):857-65.Jun, 2000.
- SAHINOVIC, MM; STRUYS, MMRF; ABSALOM, AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. **Clinical Pharmacokinetics**, 1. dez. 2018. Springer International Publishing.
- SEBEL, PS. Monitoring depth of anaesthesia. **European Journal of Anaesthesiology, Supplement**, v. 14, n. SUPPL. 15, p. 21–28, 1997.
- SEDWICK, C.; Propofol's paradox, explained. **J Gen Physiol.**, v. 150, n. 9, p. 1231–1232, 2018
- SIMONS, PJ et al. Disposition in Male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14c-propofol. **Xenobiotica**, v. 18, n. 4, p. 429–440, 1988.
- SHORT, T.; AUN, C.; TAN, P.; WONG, J.; TAM, Y. Avaliação prospectiva da infusão controlada de modelo farmacocinético de propofol em pacientes pediátricos. **British journal of**, 1994.
- SONG, X. XING; YU, B. WEI. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. **Journal of Anesthesia**, 1. abr. 2015. Springer-Verlag Tokyo.

- TAKAHASHI, H et al. Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A9). **Basic Clin Pharmacol Toxicol.**, v. 103, p. 131–136, 2008.
- TAKIZAWA, D et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. **British Journal of Anaesthesia**, v. 95, n. 5, p. 643–647, 2005.
- THAKKAR, AN et al. Association of CYP2C9 polymorphisms with phenytoin toxicity in Indian patients. **Neurol. India**, v. 60, p. 577–580, 2012.
- THOMAS W. BOUILLON et al. Pharmacodynamic Interaction between Propofol and Remifentanyl Regarding Hypnosis, Tolerance of Laryngoscopy, Bispectral Index, and Electroencephalographic Approximate Entropy. **Anesthesiology** 2004.
- TSAOUSI, Georgia et al. Propofol Sedation for Intra-gastric Balloon Removal: Looking for the Optimal Body Weight Descriptor. **Obesity Surgery**, v. 29, n. 12, p. 3882-3890, 2019.
- TUKEY, RH; STRASSBURG, CP. Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. **Annu Rev Pharmacol Toxicol.**, v. 40, p. 581-616, 2000.
- UCHEGBU IF, et al. The Oral and Intranasal Delivery of Propofol Using Chitosan Amphiphile Nanoparticles. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 2, n. 65, 2014.
- VESELIS, RA et al. Low-dose propofol-induced amnesia is not due to a failure of encoding: left inferior prefrontal cortex is still active. **Anesthesiology.**, v. 109, n. 2, p. 213-224, 2008.
- VUYK, J.; OOSTWOUDER, C. J.; VLETTER, A. A.; BURM, A. G. L.; BOVILL, J. G. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 2, p. 183–188, 2001. Oxford University Press.
- WEBER, C.; CÉSAR, T. Z.; SOARES, A.; COMBAT, A. M. R. Pharmacokinetic models for target controlled infusion of propofol: comparing Marsh and Schnider. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 26, 2016. GN1 Genesis Network.
- ZAKERSKA-BANASZAK, O et al. Longrange PCR-based next-generation sequencing in pharmacokinetics and pharmacodynamics study of propofol among patients under general anaesthesia. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.
- ZHAN, RZ et al. Intravenous anesthetics differentially reduce neurotransmission damage caused by oxygen-glucose deprivation in rat hippocampal slices in correlation with N-methyl-D-aspartate receptor inhibition. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 4, p. 808–813, 2001. Lippincott Williams and Wilkins.
- ZHANG, G et al. Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. **Pharmacology and Therapeutics**, 1. jul. 2017. Elsevier Inc.
- ZANGER, UM et al. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. **Pharmacogenomics**, v. 8, n. 743–759, 2007.

ZANGER, UM et al. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. **Anal Bioanal Chem** 392, 1093-1108, 2008.

ZHONG, Q.; CHEN, X.; ZHAO, Y.; LIU, R.; YAO, S. Association of Polymorphisms in Pharmacogenetic Candidate Genes with Propofol Susceptibility. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017. Nature Publishing Group.

APENDICE A – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA – PROTOCOLO

Identificação

Nome: _____

Nº DO PACIENTE _____ Sexo: _____ Idade _____ IMC _____

Prontuário: _____ Enf: _____ Leito: _____ Clínica: _____

II- Técnica - SEDACÃO

Duração do exame: _____ complicação: S/N _____ Qual? _____

III- Avaliação Trans-exame

Evento/tempo	T0	T5	T 10	T15	T20	T 25	T30	
FC								
PANI								
Sat O2								
BIS								
TIVA-Cef								
Concentração dormiu								
Concentração acordou								
Tempo de despertar								

Necessário uso de outras medicações _____

IV- Encaminhamento para Sala de Recuperação

Dados Hemodinâmicos: PA _____ FC _____

VI – DOSAGEM DA GLICEMIA, TEMPOS: ANTES DA ANESTESIA, FINAL DO EXAME

GLICEMIA CAPILAR (MG/dL)	Antes exame	Final do exame
CORTISOL		

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Mara Maricato, anesthesiologista, venho por meio deste convidá-lo(a) a participar do projeto intitulado: **Resposta clínica ao uso do propofol para sedação em colonoscopia e correlação com polimorfismos dos genes CYP2B6 e CYP2C9 do citocromo P-450 e UGT1A9 da enzima UDP-glicuronosiltransferase.**

Nesta pesquisa, vamos estudar as sedações durante as coloscopias. Estamos buscando entender se você apresenta uma resposta normal durante a sedação da colonoscopia ou se apresenta uma resposta um pouco diferente do normal da maioria das pessoas. Caso sua resposta for um pouco diferente do normal nós vamos procurar se a causa dessa alteração é porque você apresenta alteração de enzimas. Sua participação é voluntária e após sua autorização vamos começar a sedação pegando uma veia para colocar um soro, nesse momento aproveitamos e colhemos 5 ml de sangue, não havendo outros procedimentos necessários, **NÃO** mudando em nada o seu exame, nem em seu tratamento, apenas acompanharemos o seu exame com a mesma sedação já empregada de rotina e apenas faremos anotações sobre sua pressão arterial, frequência cardíaca, verificação da profundidade do seu sono e verificaremos como ficou a sua resposta durante a sedação. Importante deixar claro que, para participar da pesquisa, sua colonoscopia será feito da mesma forma que já seria feito se você não fosse participar da pesquisa. Sendo assim:

Benefícios:

-NÃO SERÁ PRECISO OUTRA TÉCNICA NEM DA ANESTESIA NEM DO EXAME;
-NÃO SERÁ PRECISO ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAÇÕES NOVAS OU DIFERENTES NA ANESTESIA.

-NÃO HAVERÁ QUALQUER PREJUÍZO, DOR OU TRANSTORNO ADICIONAL para você ou para seu exame por causa desta pesquisa. Você não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração.

Riscos:

- Os riscos serão os **mesmos** inerentes ao procedimento e a anestesia de rotina, pois não faremos mudança de técnica, sendo assim:

- Risco de flebite inerente a todas punções venosas.
- Risco de depressão respiratória inerente á sedação.
- Risco de alteração da pressão arterial pelo uso do anestésico endovenoso.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem prejuízo para seu exame ou seu tratamento. Esta autorização vale apenas para esta pesquisa, não permitindo utilizar os resultados de seus exames em outro estudo sem sua permissão.

Para qualquer outra informação, você poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço: **Residencial:** Rua Mombaça 130– Aldeota, pelo telefone: (85) 996255163.

Comercial: Hospital da Santa Casa de Misericórdia - Rua Barão do Rio Branco - nº20 / Bairro: Centro / CEP 60.025-060 - Fortaleza - Ce, Brasil. E mail: mara.maricato@yahoo.com.br

Atenção: se você ainda tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPEC. Rua Coronel Nunes de Melo,1000 - Rodolfo Teófilo, fone:33668344/46. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda-feira)

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos desta pesquisa, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo. Certa de contar com Vossa colaboração desde já agradeço

Fortaleza, de de 201.....

Assinatura do Participante

Obs:Para casos de pacientes analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual, colher assinatura de Testemunha ou Representante Legal:

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE C – CARTA DE ENCAMINHAMENTO AO COMITÊ DE ÉTICA

Ilustríssimo presidente do Comitê de Ética do NPDM

Eu, Mara Maricato, RG número: 8027069619 SSP-RS e CPF número: 373357150-91, responsável pelo Projeto de Pesquisa **Resposta clínica ao uso do propofol para sedação em colonoscopia e correlação com polimorfismos dos genes CYP2B6 e CYP2C9 do citocromo P-450 e UGT1A9 da enzima UDP-glicuronosiltransferase**, mui respeitosamente encaminho o projeto supracitado para a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do NPDM.

Em caso de qualquer intercorrência, o CEP poderá entrar em contato com o(a) pesquisador(a) nos endereços abaixo relacionados:

Residencial: Rua Mombaça, 130 Meireles 60160-190

Telefone(s): (0xx85) 32533232 e celular: (0xx85) 996255163

E-mail: mara.maricato@yahoo.com.br

FORTALEZA, 1/06/2018

MARA APARECIDA DE OLIVEIRA MARICATO
Pesquisadora principal

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resposta clínica ao uso do propofol para sedação em colonoscopia e correlação com polimorfismos dos genes CYP2B6 e CYP2C9 do citocromo P-450 e UGT1A9 da enzima UDP-glicuronosiltransferase

Pesquisador: mara aparecida maricato poma

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 90937018.8.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.906.075

Apresentação do Projeto:

O estudo será um ensaio clínico descritivo, exploratório e transversal. Será realizado em duas etapas: 1. Estudo clínico para identificar os pacientes que apresentem possíveis alterações da resposta clínica ao propofol; 2. Estudo laboratorial para identificar se nos pacientes com alterações clínicas ao propofol ocorre presença de polimorfismos genéticos. 4.1. Amostragem: A amostra constará de pacientes ASA I e II que serão submetidos à colonoscopias, sob sedação com propofol escolhidos por conveniência. Os pacientes envolvidos no estudo serão pacientes do serviço de endoscopia da instituição HUWC já agendados de maneira habitual para colonoscopias de maneira eletiva e após avaliação de exames pré-operatórios e apresentarem-se em condições clínicas para realização do procedimento, bem como aceitação espontânea do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice B) 4.2. Avaliação Clínica: 4.2.1. A avaliação constará do procedimento anestésico já realizado habitualmente, sem mudanças pela pesquisa, que se trata inicialmente de:

-Punção de acesso venoso (venóclise), com Jelco intravenoso número 20; -Monitorização com oximetria de pulso, eletrocardiografia nas derivações DII e V5; pressão arterial não invasiva (PANI); índice bispectral-BIS. -Infusão de propofol através de bomba de infusão alvo controlada (TCI) 100 a 200 microgramas/kg/min. Registro das variáveis envolvidas com a dose, como: tempo da perda do reflexo palpebral, tempo total de infusão, tempo do despertar, tempo do final da infusão e despertar. -Registro das variáveis clínicas como PANI, FC, Pulso e Oximetria de pulso, a cada 10

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Telefone: (85)3366-8344

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 2.906.075

minutos. -Dosagem da Glicemia e Cortisol no pré e pós-exame.4.3. Análise laboratorial: Tem por objetivo verificar a presença de polimorfismo genético de 3 gens relacionados com a metabolização do propofol - para isso ocorre a coleta de 5 ml de sangue periférico retirado no momento da punção venosa e depositado em um tubo de ensaio contendo EDTA como anticoagulante, em seguida se realizará o preparo de buffy coat, extração de DNA e análise de genética molecular.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Objetivo primário:O principal objetivo do presente trabalho é analisar as variações clínicas relacionadas ao uso do propofol para sedação em colonoscopias, analisando se as respostas das sedações encontram-se em um tempo e profundidade dentro do padrão esperado ou se apresentam resposta acima ou abaixo do padrão de sedação e correlacionar as respostas alteradas com possíveis polimorfismos genéticos do citocromo P450, envolvidos na metabolização do propofol em um percentual da população brasileira(cearense).

Objetivo Secundário:

Objetivos secundários:Pretende-se: (1) verificar o impacto das alterações genéticas c.516G> T no CYP2B6 , c.98T> C nos genes UGT1A9 e c.1075A> C nos genes CYP2C9 no perfil farmacocinético individual nos pacientes brasileiros, sob sedação em colonoscopias. (2) Avaliar a presença de de efeitos secundários no pós-operatório, como náuseas vômitos e orientação do paciente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Os riscos serão os mesmos inerentes ao procedimento e a anestesia de rotina, pois não faremos mudança de técnica, sendo assim:
- Risco de flebite inerente a todas punções venosas.
- Risco de depressão respiratória inerente á sedação.
- Risco de alteração da pressão arterial pelo uso do anestésico endovenoso, também inerente à todas sedações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O principal objetivo do presente trabalho é analisar as variações clínicas relacionadas ao uso do propofol para sedação em colonoscopias, analisando se as respostas das sedações encontram-se em um tempo e profundidade dentro do padrão esperado ou se apresentam resposta acima ou abaixo do padrão de sedação e correlacionar as respostas alteradas com possíveis polimorfismos

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 2.906.075

genéticos do citocromo P450, envolvidos na metabolização do propofol em um percentual da população brasileira (cearense).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados. Conforme solicitado a pesquisadora deve esclareceu na metodologia o procedimento anestésico, explicou o método BIS e na parte de riscos e benefícios deixou claro que a anestesia será feita na hora do procedimento e não como procedimento extra, refez o TCLE esclarecendo que a colonoscopia e o procedimento anestésico não serão diferentes do que é feito na rotina médica.

Recomendações:

sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1105446.pdf	14/09/2018 22:21:33		Aceito
Outros	projeto_doutorado_segunda_versao.docx	14/09/2018 22:19:58	mara aparecida maricato poma	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_mara_segunda_versao.docx	14/09/2018 22:13:24	mara aparecida maricato poma	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado.docx	06/06/2018 13:21:04	mara aparecida maricato poma	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_mara.docx	06/06/2018 13:19:32	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	carta_de_apreciacao_ao_comite.pdf	05/06/2018 16:54:19	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	curriculo_lattes.pdf	03/06/2018 00:19:26	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	curriculo_dr_manoel_odorico.pdf	02/06/2018 23:47:35	mara aparecida maricato poma	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



Continuação do Parecer: 2.906.075

Outros	10_anuencia.pdf	02/06/2018 22:24:37	mara aparecida maricato poma	Aceito
Folha de Rosto	1_folhaderosto.pdf	01/06/2018 12:07:47	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	5_autorizacao.pdf	01/06/2018 11:59:25	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	8_declaracaodofieldepositario.pdf	01/06/2018 11:51:45	mara aparecida maricato poma	Aceito
Cronograma	7_cronograma.pdf	01/06/2018 11:44:32	mara aparecida maricato poma	Aceito
Outros	9_termodecompromisso.pdf	01/06/2018 11:38:08	mara aparecida maricato poma	Aceito
Declaração de Pesquisadores	6_declaracaodeconcordancia.pdf	01/06/2018 11:28:14	mara aparecida maricato poma	Aceito
Orçamento	4_declaracaodeorcamento.pdf	01/06/2018 11:25:59	mara aparecida maricato poma	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 20 de Setembro de 2018

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

