

O Conhecimento de Diferenças Raciais pode Evitar Reações Idiossincrásicas na Anestesia? *

Could the Understanding of Racial Differences Prevent Idiosyncratic Anesthetic Reactions?

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹, José Delfino, TSA², Lúcio Flávio Bezerra do Vale³

RESUMO

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - O Conhecimento de Diferenças Raciais pode Evitar Reações Idiossincrásicas na Anestesia?

Justificativa e Objetivos - No campo da variabilidade inter-étnica da resposta de drogas anestésicas e adjuvantes existem várias questões sem resposta. Estamos na iminência de sermos capazes de identificar diferenças raciais herdadas que podem prever a resposta de cada paciente aos anestésicos pelo atual desenvolvimento farmacogenético.

Conteúdo - O conhecimento de fatores inter-étnicos que alteram a resposta à droga permitirá ao anesthesiologista evitar reações idiossincrásicas: (1) Branco caucasiano - aumento do efeito diurético da dopamina; apnéia prolongada após succinilcolina ou mivacúrio; arritmias cardíacas após uso de halotano e catecolaminas na síndrome de Riley-Day; ataques agudos de porfiria após tiopental. (2) Negro americano: diferentes abordagens terapêuticas, hipertensão arterial essencial advêm da pior resposta aos anti-hipertensivos de IECA, inibidores do AT1, bloqueadores β e à clonidina, contrastando com a melhor resposta anti-hipertensiva dos diuréticos, antagonistas de canais de cálcio e clarvedilol; ação vasodilatadora atenuada do isoproterenol (β_2) e uma maior resposta vasodilatadora à nitroglicerina sublingual; menor ação fibrinolítica do t-PA; recuperação mais lenta da anestesia venosa pela associação de remifentanil e propofol; menor glicuronidação do paracetamol e menos analgesia da codeína nos fracos metabolizadores (CYP2D6); a melanina retarda o início da analgesia epidérmica do creme anestésico EMLA; menor midríase pela adrenalina; maior broncoespasmo à metacolina em crianças asmáticas; déficit da G-6-PD nas hemácias eleva o risco de hemólise a drogas oxidativas (10% da população negra). (3) Asiáticos: alterações cinéticas tóxicas da meperidina e codeína; maior duração da ansiólise do diazepam; espasmo coronariano pela injeção de metilergonovina no pós-parto; inter-relação do receptor GABA, das desidrogenases e do comportamento de beber nipônico, contribui para sua maior sensibilidade etanólica. Isoenzimas do citocromo P450 apresentam polimorfismo genético no metabolismo de neuropsicotrópicos e a lenta acetilação da N-acetiltransferase na população equatorial (95%) aumenta a toxicidade de isoniazida e hidralazina.

Conclusões - A presente revisão pretende dar algumas respostas específicas na área da idiosincrasia anestésica relacionada ao efeito da etnicidade sobre a farmacocinética, a farmacodinâmica das drogas e a segurança do paciente cirúrgico, objetivando otimizar uma neuropsicofarmacologia mais individualizada.

UNITERMOS:COMPLICAÇÕES: idiosincrasias, diferenças raciais

SUMMARY

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - Could the Understanding of Racial Differences Prevent Idiosyncratic Anesthetic Reactions?

Background and Objectives - There are several unanswered questions about the interethnic variability in anesthetic and adjuvant drugs responses. Current pharmacogenetic developments are taking us to the verge of being able to identify inherited racial differences which could predict individual patient's anesthetic response.

Contents - The understanding of interethnic factors affecting drug response will allow anesthesiologists to prevent idiosyncratic reactions: (1) Caucasian: increased dopamine diuretic effect; prolonged apnea following succinylcholine or mivacurium; cardiac arrhythmias after halothane and catecholamines in Riley-Day syndrome; acute porphyria episodes after thiopental. (2) Afro-American: different therapeutic approaches, essential arterial hypertension caused by the poorer response to ACEI anti-hypertensives, AT1 blockers, β -blockers and clonidine, contrasted with the best anti-hypertensive response of diuretics, calcium channel blockers, claverdilol; attenuated isoproterenol-mediated vasodilatation (β_2) and a better vasodilating response to sublingual nitroglycerine; lower t-PA-induced thrombolytic effect; slower recovery from intravenous anesthesia with propofol and remifentanil; less glycuronide conjugation of paracetamol and less pain relief by codeine in weak metabolizers (CYP2D6); melanin slows onset of epidermal analgesia with EMLA anesthetic cream; less epinephrine-induced mydriasis; major metacholine-induced bronchospasm in asthmatic children; G-6-PD deficit in erythrocytes increases the risk for hemolysis to oxidative drugs in 10% of the Afro-American population. (3) Asians: toxic kinetic changes of meperidine and codeine; longer diazepam-induced anxiolysis; postpartum intravenous ergonovine-induced coronary artery spasm; inter-relationships of GABA receptor, dehydrogenases and Japanese drinking behavior contribute to their higher sensitivity to alcohol. Cytochrome P450 isoenzymes show genetic polymorphisms in neuropsychotropic drugs metabolism and the slow acetylation of N-acetyltransferase in equatorial populations (95%) increases isoniazid and hydrazine toxicity.

Conclusions - This review aimed at answering specific questions in the area of anesthetic idiosyncrasy related to the effect of ethnicity on drugs' pharmacokinetics and pharmacodynamics, in addition to surgical patients safety by optimizing a more individualized neuropsychopharmacotherapy.

KEY WORDS:COMPLICATIONS: idiosyncrasy, racial differences

* Recebido do (Received from) Departamento de Anestesiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN

1. Professor de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN - Departamento de Biofísica e Farmacologia - CB
2. Professor de Anestesiologia da UFRN - Departamento de Cirurgia - CCS
3. Anesthesiologista do Hospital Memorial e da Maternidade da UFRN

Apresentado (Submitted) em 21 de maio de 2002

Aceito (Accepted) para publicação em 05 de agosto de 2002

Correspondência para (Mail to):

Dr. Nilton Bezerra do Vale
Av. Getúlio Vargas, 558/702 - Petrópolis
59012-360 Natal, RN

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

INTRODUÇÃO

Variáveis capazes de modificar a intensidade do efeito final de agentes anestésicos e adjuvantes estão diretamente relacionadas com a tétrede angular da farmacologia clínica: **Médico, Droga, Paciente e Ambiente**. Este aspecto multifatorial explica “habituais” diferenças na resposta final de um medicamento, apesar de posologia criteriosa utilizada em função do determinismo caótico do organismo: a presença minoritária de pacientes hipoérgicos com menor suscetibilidade ao fármaco e de hiperérgicos com maior eficácia acompanhada de mais efeitos colaterais, ao lado de uma maioria populacional significativa com responsividade farmacológica previsível, oscilando em faixa de variabilidade estatisticamente aceita entre 1% a 5%. Dentre os fatores ligados ao paciente que podem influenciar na resposta ao agente farmacológico, destacam-se: idade, sexo, gravidez, estado nutricional, profissão, circunstâncias sociais, doenças e os traços genéticos: raça, etnia ou grupo populacional¹⁻³. Raça ou grupo étnico é uma variável demográfica capaz de modificar o efeito final do agente anestésico e adjuvante em função de certo grau (dominante ou recessivo) de determinismo genético em alguns pacientes expostos à droga: idiosincrasia. Embora definida como “o conjunto populacional cujos indivíduos se inter cruzaram e mantiveram características corporais semelhantes transmitidas por hereditariedade”, ainda continua ética e etnicamente controversa a existência de raças humanas puras¹⁻⁵. Grupo étnico ou populacional resulta da mistura de fatores físicos (cor do cabelo, formato da face, polimorfismo enzimático etc.) e culturais (linguagem, dieta, religião, folclore, origem geográfica etc.), sendo todos importantes para a preservação da saúde, das relações sociais e da política de boa vizinhança. Cruzamentos inter-raciais e migrações internas têm garantido historicamente as misturas étnicas, dando caráter multirracial e miscigenado à população brasileira, o que dificulta sobremaneira estudos sobre interações droga-gene-doença^{4,5}.

O início da adaptação da vida animal marítima à terra seca há quatrocentos milhões de anos (Período Siluriano) exigiu modificações enzimáticas e metabólicas indispensáveis à sua adaptação ao novo ambiente e dieta vegetal diversificada. A energia da fusão nuclear de H₂ em He vem permitindo há 2,5 bilhões de anos que o Sol venha mantendo a fotossíntese na Terra, o que permitiu a transformação dos organismos heteroquimiotróficos em autofototróficos capazes de fixar nitrogênio sob a atmosfera de O₂, N₂O e a camada protetora de O₃. A radiação provocou uma complexidade química crescente nos cloroplastos das plantas, exigindo adaptação evolutiva dos animais, sobretudo na transformação dos procariotos em eucariotos, há 1,5 bilhões de anos, quando organelas com maquinaria enzimática como as mitocôndrias, facilitaram absorção da energia calorífica da cadeia oxidativa, síntese protéica e proteção contra os venenos dos vegetais. Mutações e seleção natural do metabolismo dos animais “superiores” foram determinantes da idiosincrasia farmacológica dos atuais fármacos e xenobióticos em que se destacaram

dois importantes mecanismos: o notável implemento enzimático mitocondrial que aumentou e ficou do tamanho do fígado em animais terrestres em relação aos peixes e as alterações tissulares sutis em órgãos-alvo do fármaco ou xenobiótico¹⁻⁵.

No Pleistoceno (4,8 milhões de anos), iniciou-se o domínio do Primata hominídeo na superfície do planeta já na condição de seu maior predador em função da visão binocular, andar bípede, oposição dos polegares e a exclusiva capacidade de imaginação da neo-córtex^{5,6}. Os primeiros habitantes do Brasil que chegaram a São Raimundo Nonato (PI), Parapanema (SP) e Lagoa Santa (MG) há 12.000 anos foram provenientes das levas de asiáticos amarelos que atravessaram o estreito de Bering no Alasca nas últimas glaciações, há menos de 80 séculos. O comportamento “humano” adquirido em séculos de caminhada maximizou o êxito genético, passando os genes (DNA) do indivíduo para as gerações subsequentes. O rastreamento mitocondrial do índio americano revelou 4 tipos raros de DNAs somente encontrados em asiáticos, mas não em europeus e africanos, ressaltando a origem asiática do índio das Américas. A notável evolução de todas as formas de vida sobre a Terra representariam um mecanismo desenvolvido pelo DNA para assegurar sua própria preservação⁵⁻⁸. Na chegada dos portugueses à Bahia há cinco séculos, já habitavam o Brasil cerca de 4 milhões de índios de vários idiomas e etnias, vivendo da caça, pesca e agricultura de subsistência. Os negros foram trazidos da África, desde 1551, como escravos, para sustentação da economia brasileira colonial nos ciclos de cana-de-açúcar, de mineração, de lavoura algodoeira e da cafeicultura, cujos descendentes predominam na população dos estados BA (11%), RJ (10,8%), MG (8,3%), MA (7,7%) e ES (7%). Apesar do êxito nas artes e no esporte, a desigualdade racial e a discriminação sócio-econômico-cultural institucionalizada no país faz com que cada vez menos brasileiros se considere negro: 14,1% em 1942 para 6,2% em 2000. A política de miscigenação do branco português colonizador com índios e negras justifica a presença crescente de mestiçagem (caboclo, mulato, cafuzo) na formação étnica brasileira, plasticidade social incomum a outros colonizadores europeus: “*Todo brasileiro traz na alma, quando não na alma e no corpo, a sombra, ou pelo menos a pinta, do indígena e do negro*”⁸.

No censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2000, a existência de diferenças raciais nas populações geograficamente dominantes no Brasil - amarela, branca e negra - ficou restrita apenas à sinalização da cor da pele (fenótipo), não se valorizando a análise de DNA, as migrações internas ou as diferenças sócio-econômico-culturais. No final do século XIX, a política imperial e republicana optaram por “branquear” a população, facilitando a vinda de imigrantes europeus, na maioria portugueses e italianos, para ocupar terras fronteiriças no Sul e Sudeste. A atual predominância do mestiço (pardo) na composição da “raça brasileira” pode ser vista no último censo do IBGE, em que 39,1% da população não-branca se considera parda, o que faz do Brasil o país mais mestiço do mundo. A população amarela representa menos de 1% da etnia brasileira, pois a

população de índios oscila em torno de 300.000 e somente em 1908, chegavam os primeiros japoneses ao Sul e Sudeste para constituírem com seus descendentes “nisseis”, o 5º maior grupo de imigrante, junto com chineses e coreanos^{3,5-8}.

Na prática médica e anestesiológica, a cor da pele ou a variável demográfica “raça” pode sugerir existência eventual de adaptações tissulares discretas do meio interno (genótipo) ao nível de enzimas, membranas, canais iônicos e receptores que podem estar diretamente relacionadas com modificações bioquímicas, biofísicas e fisiológicas modificadoras da cinética e da farmacodinâmica de uma droga, com potencial alteração no efeito final observado no paciente (fenótipo). O fenótipo pode ser expresso por uma medida bioquímica, como a dosagem de metabólitos de uma droga injetada e análise de diferença de seus efeitos entre pacientes. O genótipo determina o código genético específico do indivíduo, a partir da análise de amostras tissulares e nucleares na busca da causa das diferentes respostas medicamentosas. Como os pacientes podem responder diferentemente à posologia-padrão, a individualização do medicamento continua a ser meta primordial a ser perseguida pela farmacogenética, pela atual terapêutica e pela moderna Anestesiologia^{9,10}. Por vezes, a diferença fisiopatológica étnica é estatisticamente perceptível nas três raças dominantes. Enquanto a incidência de enxaqueca é maior na população branca (>20%) em relação à negra (16%) e à amarela (9%), o inverso ocorre com a intolerância à lactase do leite que predomina na asiática (93%) em relação à africana (86%), contrastando com a minoria Caucásica (4%). Por vezes, a ocorrência pode ficar mais restrita a um determinado grupo populacional, como o câncer de pele em brancos que habitam as regiões equatoriais expostas à radiação solar intensa. Embora a ocorrência de hipertermia maligna após uso de succinilcolina ou halotano seja igualmente distribuída nas três raças, a maior incidência de apnéia prolongada pós-succinilcolina em função do menor poder de hidrólise da colinesterase atípica é mais comum em judeus, iranianos, iraquianos, brancos caucásicos e pardos^{5,11-13}. A análise idiossincrásica pode ainda ser exclusiva de uma raça, como a disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day) que dificulta uso na anestesia pediátrica de halotano e agentes adrenérgicos, tendo sido descrita apenas em crianças judias cujos pais emigraram da Rússia para os EEUU no final da 1ª Grande Guerra (1917);^{1,2,12} pode se restringir a duas raças, como o maior efeito hipertensor da dopamina no hipotenso negro em relação ao branco, ou então, às três etnias, como o efeito dilatador coronariano da nitroglicerina: negro > branco > amarelo^{1,2,13-15}. Neste trabalho de análise idiossincrásica, objetivamos revisar eventuais influências da variável raça ou diferenças étnicas no efeito final “inesperado” dos agentes anestésicos e adjuvantes nos grupos populacionais brasileiros dominantes - branco, negro, amarelo - e seus descendentes a fim de valorizar os dados demográficos pesquisados na visita ou na consulta pré-anestésica para melhor diagnóstico e prognóstico “baseados em evidências”, no sentido de proporcionar maior segurança ao ato anestésico.

DIFERENÇAS MEDICAMENTOSAS RACIAIS MAIS MARCANTES

IA) Raça Branca e Descendentes

Vários agentes anestésicos e adjuvantes podem apresentar efeito final modificado nos pacientes da raça branca e seus descendentes, quando utilizados na posologia adequada na pré, per e pós-anestesia (Quadro I):

Quadro I - Idiossincrasia Medicamentosa na Raça Branca

| | |
|--------------------------|---|
| Bloqueador neuromuscular | Succinilcolina e mivacúrio - apnéia prolongada |
| Anestésico geral | Halotano - disautonomia familiar (Riley-Day) Tiopental, etomidato, cetamina, nitrazepam - porfíria aguda |
| Dopamina | Maior efeito diurético (dose menor que 5 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹) |
| Anticoagulante oral | Warfarin - maior risco de hemorragia |
| Tuberculostático | Isoniazida - polineurite precoce |

Segundo vários autores:^{1-3,8,9,13-23}

1. Succinilcolina ou Mivacúrio: apnéia prolongada devido à colinesterase atípica

A 1ª descrição de apnéia prolongada após injeção de succinilcolina foi feita por Forbat e col. em 1953¹⁵. A freqüência da deficiência de colinesterase plasmática (autossomal recessiva) em torno de 1:3.000 e o diagnóstico prévio por hidrólise da dibucaína foram descritos por Kalow e Staron, em 1957¹⁷. A incapacidade de inativar por hidrólise o mivacúrio, também resulta em paralisia dos músculos respiratórios e apnéia prolongada¹⁷⁻²⁰. O gene atípico localizado no citocromo 3, locus autossomal 3q26.1-q26.2, responsável pela presença de colinesterase anômala, é mais freqüente em brancos europeus (0,019) e principalmente em judeus, iranianos e iraquianos (0,075), sendo praticamente ausente em negros sub-saarianos e asiáticos (japoneses, coreanos, esquimós)^{6,12,18,20}. O tratamento da apnéia é feito com ventilação artificial com O₂ a 100%, uso de plasma ou sangue fresco e, por vezes, prostigmina. Deve haver aconselhamento familiar após a correção da apnéia prolongada, pois há maior risco de ocorrência de apnéia pós-succinilcolina e mivacúrio em outro familiar em função do determinismo genético recessivo.

2. Barbituratos, Indutores da Anestesia e outros Medicamentos: Crise de Porfíria

As porfirias agudas decorrem de defeitos enzimáticos na biossíntese do heme com acúmulo de precursores de porfírias que são responsáveis pela disfunção do Sistema Nervoso Central (SNC) e Periférico (SNP). As porfirias são autossômicas dominantes com maior prevalência em brancos europeus (1:20.000), suecos (1:10.000) e sul-africanos (1:500) com manifestações cutâneas mais comuns no homem e sistêmicas na mulher, sobretudo na gravidez, pois os esteróides

des aumentam a síntese da enzima Δ -ALA-sintetase^{12,21,22}. A crise aguda consiste de disfunção neurológica pela neurotoxicidade da ALA-sintetase ou diminuição do heme intraneuronal que se faz acompanhar de dor abdominal, náusea, vômito, confusão mental, instabilidade autonômica e desequilíbrio hidroeletrolítico. Além os barbituratos, como tiopental e metohexital, podem agravar a porfiria por efeito porfirinogênico: etomidato, nitrazepam, cetamina, pentazocina, lido-caína, metoclopramida e álcool. Na anestesia do portador de porfiria, monitorização cardiorrespiratória adequada deve estar acompanhada de fármacos seguros nessa doença: bupivacaína, N₂O, fentanil, propofol, midazolam, succinilcolina, atracúrio, vecurônio, propranolol, clorpromazina, atropina, cimetidina, SO₄Mg e soluções glicofisiológicas²¹⁻²⁴. A alta mortalidade na crise porfirínica (10%) se deve ao processo infeccioso vigente, à falência respiratória e à disritmia que precede a parada cardíaca.^{12,22-24} Uma curiosidade do século XVIII foi a influência da porfiria no curso da história dos povos de língua inglesa, como guerra pela independência dos EEUU, em função de intermitentes períodos de insanidade, delírios, alucinações e urina vermelha do Rei George III.

3. Halotano e Fenilefrina na Disautonomia Familiar (Síndrome de Riley-Day)

A disautonomia é uma disfunção autonômica autossomal recessiva de alta mortalidade (50% até 4 anos), comum em crianças judias americanas cujos parentes são emigrantes da região russa de Askhenazi, após a 1ª Guerra. A anestesia apresenta alto risco por instabilidade circulatória (hipersensibilidade de desnervação simpática), depressão respiratória, cifoescoliose (90%), epilepsia (40%), tendência à desidratação, vômito e eventual aspiração pulmonar¹¹. Risco para a vida está presente na vigência do uso de anestésicos halogenados e vasopressores de ação direta (fenilefrina). Melhor opção de técnica anestésica: anestesia geral com N₂O, fentanil e bloqueador neuromuscular (vecurônio-cisatracúrio) ao lado de monitorização hemodinâmica adequada no per e pós-operatório^{12,25}.

IB) Raça Negra e Descendentes

Vários medicamentos apresentam resposta diversificada no paciente negro americano, caribenho e seus descendente em relação ao negro africano e às demais raças (Quadro II):

1) Drogas Anti-Hipertensivas Eficazes e Ineficazes

Fatores étnicos, dietéticos e sócio-econômicos (fenótipos), facilitadores de lesões microvasculares em órgãos-alvo como cérebro, coração e rins, justificam a maior gravidade da hipertensão arterial sistêmica (HAS) do negro através dos sistemas catecolaminérgicos, renina-angiotensina-caliceína renais, canal de sódio, metabolismo lipoprotéico, hormônios e taquicinas (genótipo)^{1,2,14,15,26-31}. A alta mortalidade na viagem pelo Atlântico em navios negreiros promoveu uma

Quadro II - Idiosincrasia Medicamentosa na Raça Negra e seus Descendentes

| | |
|-----------------------|---|
| Anestésico venoso | Propofol e remifentanil - maior potência hipnótica e mais lento despertar |
| Anestésico local | EMLA - maior tempo de latência e menor efeito analgésico |
| Agentes ativos no SNA | Antimuscarínico (atropina, tropicamida) e fenilefrina: menor midriase Muscarínico (metacolina): maior broncoconstrição β 2-agonista: menor ação vasodilatadora periférica Dopamina - maior efeito hipertensor (dose maior 20 μ g.kg ⁻¹ .min ⁻¹) |
| Anti-hipertensivo | Ineficazes = Inibidor da ECA, antagonista do receptor de AT ₁ , Bloqueador β Menor efeito = clonidina; Escolha adequada = benzotiazídico (diurético), antagonistas de canais de cálcio Antagonista α e β , hidralazina, isosorbide, nitroglicerina |
| Analgésico | Paracetamol - maior toxicidade hepática Codeína - menor atividade analgésica |
| Trombolítico | t-PA - menor atividade em ativar o plasminogênio para fibrinólise |
| Tuberculostático | Isoniazida - polineurite precoce |

Segundo vários autores: ^{1-3,7,24-34,38-48,53-55,60,61-67}

“seleção natural” dos negros africanos: sobreviveram aqueles cujo organismo fora mais competente em reter sódio e água, isto é, com baixo nível de renina. Infelizmente, no traslado intercontinental do “gen africano”, o polimorfismo da enzima de conversão da angiotensina I (ECA) aliado ao aumento de fibroblastos favorecendo o aparecimento de tecido tipo-quelóide não retrátil, passaram a influenciar na maior incidência de níveis tencionais elevados nos descendentes negros americanos e caribenhos³². O loco genético mais importante relacionado à predisposição do negro à hipertensão arterial sistêmica (HAS) seria a enzima ECA: diminuição de renina e caliceína, insulinemia, hipernatremia e aumento de excreção urinária de GMPc relacionado com o efeito vasodilatador do NO e fator atrionatriurético²⁹⁻³¹.

1A) Anti-Hipertensivos não Efetivos no Tratamento da HAS do Negro

1.A.1 - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA: *captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, moexipril, fosinopril, trandolapril, perindopril*) e bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II (salvartan, losartan, telmisertan, candasertan, irbesartan, eprosartan) - diferente do hipertenso caucasiano, o negro hipertenso com insuficiência cardíaca congestiva apresenta menor resposta aos anti-hipertensivos que dependem da redução de renina: inibidores da enzima de conversão de angiotensina I (IECA), antagonistas do receptor AT₁ e bloqueadores β ³³⁻³⁶. A diminuição anormal da caliceína urinária no negro hipertenso torna-o mais sensível ao aumento de bradicinina induzido pelos IECA: a diminuição da angiotensina II se acom-

panha do aumento da bradicinina (menor degradação), o que torna mais freqüente a ocorrência de tosse e os graves episódios de angioedema³⁷⁻³⁹.

1.A.2 - β -bloqueadores (*propranolol*, *metoprolol*, *pindolol*, *atenolol*, *sotalol*, *esmolol*) - Além da redução da adenilciclase miocárdica (efeito β_1), o efeito hipotensor depende da diminuição da renina renal. O usual baixo nível de renina no negro hipertenso justifica a não opção por estes agentes como anti-hipertensivos no negro americano³³.

1.A.3 - α_2 -agonistas - Observa-se também menor diminuição da pressão arterial do negro (10%) em relação à população branca hipertensa (20%) no uso clínico da clonidina (α_2 -agonista), ao lado de maior intolerância clínica⁴⁰. Na população negra normotensa, a atividade vasodilatadora na membrana vascular está atenuada por redução de mecanismos dilatadores, envolvendo o AMPc em resposta ao β_2 -agonista^{30,31,40-42}.

1B) - Anti-hipertensivos Efetivos no Tratamento da HAS do Negro

Diurético de alça (hidroclorotiazida), antagonistas de canais L de cálcio (nifedipina, amlodipina, isradipina, nicardipina), bloqueadores a e b (carvedilol, labetalol) constituem a terapêutica medicamentosa de escolha no negro hipertenso. O hipertenso com insuficiência cardíaca de diferentes raças responde favoravelmente à administração do bloqueadores α e β como o carvedilol, podendo ser associado ou não a antagonistas de canais lentos de cálcio ao lado de terapêutica natriurética^{33,42-44}. O alelo polimorfo T do gen C825T do unidade β_3 da proteína G facilita a excreção renal de Na^+/H^+ em resposta à monoterapia com diurético benzotiazídico em negros hipertensos com baixo nível de renina e em sua combinação com antagonistas de canais de cálcio constitui a associação mais empregada no tratamento de HAS na população negra⁴²⁻⁴⁴.

2. Agonistas β_2 - Vasodilatadores

Isoproterenol - menor atividade β_2 : O fenótipo vascular favorecendo a HAS grave no negro pode ser melhor compreendido através da avaliação farmacológica de substâncias vasoativas na microcirculação. O efeito vasodilatador atenuado do adrenérgico isoproterenol (agonista β_2) sobretudo no negro hipertenso, inclusive com facilitação da vasoconstrição noradrenérgica fala a favor de polimorfismo racial do receptor β -adrenérgico que pode contribuir na fisiopatologia da insuficiência cardíaca⁴⁵⁻⁴⁷. Hiperemia reativa no negro envolve mecanismos complexos através de mediadores como prostaciclina e adenosina na vasodilatação simpática, incluindo a redução do efeito vasodilatador do mediador maior do nitroprussiato no músculo liso: o NO derivado da l-arginina^{46,47}. A nitroglicerina apresenta maior efeito vasodilatador no paciente coronariopata negro em relação às demais etnias^{15,49}.

3. Ativador de Plasminogênio Tecidual (t-PA) - Trombolítico

A infusão de t-PA é uma medida salvadora nas três primeiras horas do acidente vascular cerebral (AVC), na tentativa de dissolver o coágulo, desde que não haja hemorragia ativa intracerebral. O paciente negro com AVC isquêmico apresenta menor sensibilidade ao t-PA no tratamento venoso trombolítico agudo⁵⁰.

4. Analgésicos e Hipnóticos

Em relação aos Caucasianos, o negro tem mostrado maior percepção ao estímulo doloroso agudo, como a dor pós-operatória⁵¹⁻⁵³. Também na dor crônica, o paciente negro sofre mais do que o branco, embora demore mais na procura da ajuda médica⁵⁴.

4.1 - Remifentanil e Propofol - Monitorizando o nível anestésico com o BIS, Ortolani e col. detectaram diferença racial na anestesia venosa do remifentanil associado ao propofol: maior sensibilidade e mais lenta recuperação do negro. Cessada a infusão, o paciente negro levou 16 minutos para abrir os olhos e 14 minutos para atender a comando verbal contra 10 e 9 minutos do branco, respectivamente⁵⁵. Há necessidade de se valorizar o fator racial no controle da profundidade anestésica do remifentanil associado ao propofol, sobretudo na anestesia venosa por infusão contínua e no tratamento algico agudo ou crônico.

4.2 - Codeína - Também pode apresentar menor atividade analgésica nos negros (6%) com oxidação deficiente no CYP2D6 por menor formação da forma ativa (morfina); o paracetamol tem mostrado maior toxicidade hepática por *deficit* de ligação hepática ao ácido glicurônico na população negra⁵⁷⁻⁵⁹.

5. Lidocaína e Prilocaina - Anestesia Tópica com Creme EMLA

Amelanina é considerada como a melhor proteção da epiderme e das glândulas sudoríparas no reequilíbrio térmico contra a radiação ultravioleta (UV); também constitui uma barreira, tornando a pele do africano menos sensível à irritação, quando os resultados de testes alérgicos e irritativos são comparados com a população branca e asiática⁵⁸⁻⁶². A melanina representa a 6ª barreira à difusão epidérmica da mistura eutética anestésica tópica (EMLA) até as fibras nervosas no derma, justificando a aumento na latência da analgesia tópica na pele negra com a mistura de lidocaína e prilocaína a 5%⁶³. A cútis do negro também apresenta menor susceptibilidade ao efeito de irritantes ou alergia ao látex, substâncias comuns nas dermatites de contato do pessoal médico e paramédico⁵⁹⁻⁶².

6. Midriáticos - α -Adrenérgicos e Antimuscarínicos

O excesso de melanina na musculatura radial e circular na íris escura dificulta a ação de drogas midriáticas, como as antimuscarínicas (atropina, tropicamida) e α -adrenérgicas (fenilefrina e efedrina)^{64,65}. O excesso de pigmentação da íris afeta o sistema trabecular e dificulta a drenagem do humor aquoso determinando maior incidência de glaucoma na população negra, dificultando o tratamento e agravando-lhe o prognóstico⁶⁶.

7. Metacolina - Broncoconstrição

A síndrome obstrutiva de apnéia noturna é mais grave no paciente negro ou asiático, quando comparado ao branco⁶⁷. Aumento significativo de IgE e maior redução do FEV1 torna a asma brônquica mais grave na criança negra que, inclusive, apresenta maior broncoconstrição à ação muscarínica da metacolina (42%) em relação à criança asmática branca (22%)^{68,69}.

IC) Raça Amarela e Descendentes

Algumas diferenças quantitativa e qualitativa nos medicamentos usados no ato anestésico podem ser verificadas na raça amarela, seus descendentes "nissei" e "decassei" ou ainda, índios e pardos de origem indígena (Quadro III):

Quadro III - Idiosincrasia Medicamentosa na Raça Amarela e seus Descendentes

| | |
|-----------------------|---|
| Analgésico | Meperidina e codeína - maior toxicidade |
| Ansiolítico | Benzodiazepínico - maior duração |
| Retrator uterino | Metilergonovina - maior cardiotoxicidade |
| Vasoativo coronariano | Acetilcolina - maior vasoconstrição Nitroglicerina - menor vasodilatação |
| Álcool | Maior ressaca aldeídica |

Segundo vários autores:^{1-3,7,8,11,17,24,68-78}

1. Analgésico Opióide

1.1 - Meperidina - Embora a farmacocinética da meperidina mostre uma meia-vida de 3 horas (IM), observa-se maior meia vida de eliminação no asiático em relação ao caucasiano, com risco de acúmulo medicamentoso de normeperidina (>23h) e com maior incidência de crise serotoninérgica⁷⁰.

1.2 - Codeína - A sensibilidade modificada da codeína no asiático seria por menor formação de morfina- 6- glucuronídeo⁷¹.

2. Benzodiazepínico Ansiolítico

Pacientes ingleses necessitam de maiores doses de diazepam para controle de ansiedade do que os chineses de Hong-Kong^{72,73}. O aumento da meia-vida do benzodiazepínico decorre do polimorfismo enzimático da oxidação no ci-

tochromo P450 - subfamília CYP2C19. Cerca de 20% a 30% dos asiáticos são metabolizadores lentos no CYP2C19, em comparação aos negros (5%) e brancos (3%), tornando os asiáticos mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do diazepam e seus mais de 20 metabólitos ativos, quando injetado em infusão contínua ou após doses múltiplas (acúmulo medicamentoso)^{73,74}. Van Gerven e col. não encontraram diferença farmacocinética significativa na meia-vida do nitrazepam administrado em dose única de 5 mg a oito voluntários japoneses (t1/2 = 22, 1h) em relação a holandeses (t1/2 = 21,5h), embora ambos os grupos apresentassem retardo de reflexos em relação ao controle⁷⁵.

3. Metilergonovina: Retrator Uterino

Possíveis diferenças raciais influenciam na presença de vasoespasm coronariano na patogênese no infarto agudo do miocárdio (IAM), além de fatores como idade adulta, fumo, álcool, história de enxaquecas ou angina variante. A metilergonovina pode reduzir o diâmetro coronariano em 15%-20% após cateterização cardíaca. O derivado do *ergot* atua no receptor coronariano serotoninérgico 5-Ht_{1D} que inibe a NO-sintase e a liberação do NO, além de atuar sinergicamente com o tromboxano⁷⁶⁻⁷⁹. Além da contração uterina, pode ocorrer espasmo coronariano alguns minutos após uso venoso ou 20 minutos após injeção intramuscular, podendo evoluir para IAM e parada cardíaca em assistolia, particularmente em asiáticas grávidas⁷⁴⁻⁷⁶. O sucesso da reversão hemodinâmica depende de nitroglicerina intracoronária, do uso de drogas inotrópicas (dopamina, norepinefrina, milrinone) e do emprego de balão intra-aórtico

4. Acetilcolina e Nitroglicerina: Vasoativos na Circulação Coronariana

Na avaliação angiográfica de pacientes japoneses recém-infartados e com níveis normais de colesterol, verifica-se que a acetilcolina provoca maior incidência de vasoconstrição coronariana (47%) do que nos caucasianos (15%) e menor vasodilatação pela nitroglicerina (2% versus 9%)⁸⁰.

5. Benzotiazídicos (diuréticos) e Agonistas β_2 : Agentes Hipocalemiantes

A redução do K⁺ plasmático (< 3 mEq.l⁻¹) por diuréticos de alça, glicose, insulina e aldosteronismo aumenta a paralisia dos músculos dos membros e dos olhos, sem afetar a musculatura da respiração, como ocorre no paciente portador de paralisia periódica não tireotóxica. Afeta quase exclusivamente (90%) povos de origem asiática (chineses, japoneses, filipinos e mexicanos), sendo menos freqüente no negro e muito rara no caucasiano. A incidência do ataque de paralisia em tireotoxicose é alta (1:50) na raça amarela, sobretudo no sexo masculino, sendo a profilaxia feita com reposição de K⁺, espironolactona e propranolol. É imperativo o tratamento prévio do hipertireoidismo com drogas antitireoidianas, já

que potencializam o efeito dos bloqueadores neuromusculares no ato anestésico¹². O diagnóstico diferencial é feito com a paralisia familiar periódica que pode ser hipo ou hipercalemica e atinge todos os músculos, indistintamente.

DROGAS SOCIAIS: NICOTINA E ETANOL

1. Alcoolismo

O gene da aldeído-desidrogenase, localizado no cromossomo 12, está estreitamente relacionado com o gene da dopamina (DRD2) e do receptor-GABA_A determinantes da não aversão das populações européias brancas ao consumo de álcool^{81,82}. Em países do Hemisfério Norte, o alcoolismo atinge mais de 10% da população branca. Estudos clínicos apontam para o aspecto multifatorial do alcoolismo e demonstram que este loci dopaminérgico não exclui a coparticipação na gênese do alcoolismo de ansiedade, depressão e personalidade anti-social. Nos asiáticos ocorreu mutação do gene da aldeído-desidrogenase mitocondrial (ALDH2), responsável pelo acúmulo de aldeído após a ingestão de etanol, facilitando a embriaguês⁸³⁻⁸⁵. Traços genéticos de maior sensibilidade etanólica são comuns nos asiáticos e japoneses, em particular, em função da menor metabolização mitocondrial hepática. Assim, deficiência da desidrogenase NADH-dependente aumenta a sensibilidade ao álcool na população amarela e também na negra, exacerbando a ressaca aldeídica^{70,83}. Em comparação à população branca, o alcoolismo provoca nos negros anormalidade mais profunda na arquitetura do sono (maior latência e redução de sono paradoxal), além de baixar a imunidade por reduzir a IL-6 e o linfócito matador (CD8), acarretando maiores taxas de doenças infecciosas^{87,88}. Além disso, nos asmáticos japoneses, o aumento plasmático de aldeído acético provoca liberação de histamina dos mastócitos com incremento de crises de asma brônquica⁸⁵.

O consumo agudo de álcool inibe a isoenzima CYP2E1, diminuindo o metabolismo de benzodiazepínicos, barbitúricos, opióides e fenotiazínicos⁸⁹. O tratamento aversivo do alcoolismo é feito com o dissulfiram que também é inibidor enzimático da 2E1, incrementando a desagradável e crítica ressaca aldeídica (febre, sudorese, tremores, taquicardia, disritmias, hipertensão arterial e convulsão). Nos alcoólatras, o risco de hepatotoxicidade do paracetamol está aumentado por causa da formação acelerada do metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinoneimina mediado pelo CYP2E1⁹⁰.

2. Tabagismo

Diferenças metabólicas também podem influenciar a tendência ao tabagismo. Usuários que tenham herdado um gene que prolongue o metabolismo da nicotina podem apresentar menor probabilidade de tornarem-se dependentes da nicotina^{91,92}. O negro mostra mais dificuldade em largar o vício do cigarro, pois há aumento na atividade da nicotina pela demora em se eliminar seu metabólito ativo, a cotinina que também aumenta a ação dopaminérgica no núcleo *accum-*

bens (reforço positivo)⁹¹. A maior captação de nicotina e menor metabolização em relação ao asiático pode explicar diferenças raciais quanto ao risco de doenças relacionadas ao fumo no caucasiano e negro^{91,92}. A menor atividade da isoenzima CYP2D6 tem sido implicada na ativação de procarcinógenos do fumo, contribuindo para maior incidência de câncer pulmonar⁹³. Fumantes com aumento da atividade de CYP1A1 (aril-OH-hidrocarboneto) têm maior tendência de desenvolver câncer pulmonar⁸⁹. O negro urbano, fumante e portador de anemia falciforme cujas hemácias são frágeis e com menor ciclo de vida, pode apresentar maior risco de alterações na perfusão alvéolo-pulmonar e de metahemoglobinemia pela presença de CO na fumaça inalada^{12,94}.

POLIMORFISMO ENZIMÁTICO

A escolha de uma droga pode ser influenciada pelo estado genético do paciente, pois há variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos relacionados ao metabolismo enzimático (constante de Michaelis e taxa de eliminação) ou no polimorfismo de receptor (genótipo), modificando potencialmente a duração e a intensidade de efeito de uma droga (fenótipo). Genes de enzimas metabolizadoras de xenobióticos desenvolveram-se em organelas como as mitocôndrias há 400 milhões de anos, durante a explosiva e forçada adaptação do animal aquático eucariótico à vida terrestre, haja vista a brusca mudança dietética imposta e a intensa variação ambiental. Dados disponíveis na literatura demonstram que a maioria dos anestésicos e adjuvantes podem apresentar diferenças étnicas na farmacocinética, sobretudo no metabolismo hepático⁹⁵⁻⁹⁹. O polimorfismo enzimático genético é um traço mendeliano na população em geral na forma de metabolizador lento (alelos mutantes) ou rápido. O importante sistema do citocromo P450 e as isoenzimas CYP geneticamente passíveis de polimorfismo (2C19, 2C9, 2D6, 1E2) fazem parte do metabolismo oxidativo (Fase I) dos xenobióticos e da maioria (70%) dos medicamentos da medicina atual e da moderna Anestesiologia⁹⁹⁻¹⁰².

1. Polimorfismo do Citocromo P450

As 14 famílias e as 20 subfamílias das isoenzimas do Citocromo P450 constituem uma superfamília de hemoproteínas que catalisam o metabolismo oxidativo predominantemente hepático de xenobióticos (drogas anestésicas e adjuvantes, solventes, corantes e poluentes) e substâncias endógenas (esteróides, prostaglandinas, monoaminas e retinóides) no *Homo sapiens* há milhões de anos^{89,100-102}. As reações de epoxidação, N-dealquilação, O-dealquilação, S-oxidação e hidroxilação podem variar em função de dieta, jejum e uso concomitante de drogas que podem atuar como indutoras ou inibidoras enzimáticas. O polimorfismo genético divide a população em metabolizadores lentos ou pobres (homozigotos autossomal recessivos), rápidos ou intensivos (alelo homozigoto ou heterozigoto dominante) e até ultra-rápidos, sobretudo nas subfamílias do citocromo P450: 2D6 (cromossomo 22), 2C9, 2C19 e 2E1 (cromossomo 10)^{89,101,102}.

1.1- Isoenzima CYP2C grupo19 (cromossomo 10)

Asiáticos (20% a 30%), negros americanos (19%), negros africanos (8%) e brancos (3% a 5%) são metabolizadores lentos (pobres) de benzodiazepínicos, barbituratos antidepressivos tricíclicos e seletivos. Os inibidores enzimáticos são: cimetidina, sulfafenazol, fluoxetina, paroxetina, indometacina, omeprazol, cetoconazol. Indutores: rifampicina, prednisona, noretindrone. O uso concomitante de inibidores enzimáticos na população com genótipo normal determina a redução de dose da droga-substrato, ao contrário do indutor. Assim, um paciente asiático pode apresentar sedação mais profunda e duradoura pelo benzodiazepínico (*diazepam*, *lorazepam*, *midazolam*) em função da menor metabolização, sobretudo se o paciente for portador de úlcera péptica em uso de cimetidina ou omeprazol, reumático em uso de indometacina, deprimido em uso de paroxetina ou fluoxetina e portador de micose em uso de cetoconazol^{8,9,89,100-103}.

1.2- Subfamília CYP 2C grupo9 (cromossomo 10)

Em 10% a 20% dos caucasianos e numa minoria populacional negra americana de fracos metabolizadores (1% a 3%), o polimorfismo do gene CYP2C9 com dois alelos menos ativos (2C9*2 e 2C9*3) poderá aumentar o efeito anticoagulante do S-warfarim sobre os fatores vitamina K-dependentes, a toxicidade de AINES e o efeito hipoglicemiante da tolbutamida ou glipizida, exigindo ajuste posológico. Aumento de toxicidade também pode ocorrer com o uso concomitante de inibidores enzimáticos: isoniazida, lovostatina, fluvoxamina, fluconazole e amiodarona^{8,103-106}.

1.3- Isoenzima CYP2D Grupo6 (cromossomo 22)

São metabolizadores lentos (pobres), os negros, brancos (6% a 7%) e raros asiáticos (< 1%), o que implica diferentes concentrações e respostas em relação a opióides (*codeína* e *tramadol*), ropivacaína, bloqueadores β , antidepressivos tricíclicos e seletivos, neurolépticos, ondansetron e anti-arrítmicos (*flecainida*, *encainida*, *esparteina*, *lidocaína*). Diferentemente do asiático, a redução do metabolismo do alelo CYP2D6 (debrisoquine hidroxilase) na população negra e branca com menor poder de oxidação pode representar um risco adicional no uso destes medicamentos em doses habituais na pré-anestesia por aumento do bloqueio β do propranolol (cardiodepressão, broncoespasmo), do efeito atropínico e arritmogênico da imipramina ou fluoxetina etc. Por outro lado, a codeína (prodroga) teria menos efeito analgésico nesta fração de população americana negra e branca (6% a 7%) em função da lenta demetilação na isoenzima CYP2D6 em morfina (0-demetilação)^{9,57,70,71,89}. Já foi detectada a quase ausência de efeito analgésico da codeína em alguns pacientes etíopes e sauditais que são ultrametabolizadores (grupo CYP 2D6)^{57,70}. Esta subfamília (CYP2D6) é dificilmente induzível por agentes farmacológicos (rifampicina? dexametasona?), mas pode ser inibida com o uso concomitante de drogas, como cimetidina, cocaína, amiodarona, ha-

loperidol, metadona, ritonavir, moclobemide e quinidina. Estes inibidores enzimáticos transformam o usuário do fármaco em um paciente metabolizador pobre (fraco), sobretudo na raça negra e branca, com evidente aumento de toxicidade dos agentes farmacológicos que são substratos da subfamília 2D6 ou ainda poderia neutralizar a ação analgésica e antitussígena da codeína^{8,89}. Um paciente psiquiátrico deprimido e fraco metabolizador pela isoenzima hepática CYP2D6, quando tratado com o tricíclico nortriptilina necessitaria de 30 mg/dia, enquanto um "ultra-rápido" metabolizador necessitaria de uma dose de até 500 mg/dia^{89,103,107-110}.

1.4- CYP2E1 (cromossomo 10)

Substrato oxidativo: anestésicos halogenados (halotano = trifluoroacetilados, sevoflurano = fluoreto e hexafluoroisopropranol), acetoaminofen, álcool (agudo), aminofilina. Inibidores enzimáticos: dissulfiram, ditiocarbamato. Indutores: isoniazida, etanol (crônico). O consumo crônico de álcool aumenta a taxa de metabolismo de barbitúricos, contribuindo para a tolerância cruzada⁸⁹.

1.5- Isoenzimas do Citocromo P450 sem Polimorfismo Inter-Racial

1.5.1- CYP3A4 (cromossomo 7)

Substrato de oxidação: benzodiazepínicos, anestésicos locais, opióides, zolpidem, cafeína, buspirona, verapamil. Isoenzima responsável pela formação de metabólitos como, o norfentanil, 5- α -OH-midazolam, a 2-OH-ropivacaína e monoetilglicinaxilide da lidocaína que podem aumentar a meia-vida de eliminação na administração perianestésica concomitante^{7,87}. Inibidores enzimáticos: eritromicina, cimetidina, cetoconazol, norfloxacin, fluoxetina. Indutores: rifampicina, fenobarbital, hidantoína, dexametasona. Assim, a maior duração do efeito anestésico do alfentanil associado ao midazolam será observado no paciente usuário de cimetidina (anti-H2), da eritromicina ou do fungicida cetoconazol^{89,111}.

1.5.2- CYP1A2 (cromossomo 15)

Substratos: ropivacaína, propranolol, aminofilina, R-warfarim, fenacetina, acetoaminofem, fluvoxamina, tricíclicos. Inibidores enzimáticos: cimetidina, amiodarona, quinolonas, eritromicina, fluvoxamina. Indutores: fenobarbital, omeprazol, insulina, fumo, brócolis? O propofol pode interferir no metabolismo no alfentanil e sufentanil por inibição de isoenzimas CYP1A1 e CYP2B1^{89,111}.

2. Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (G-6-PD)

Doença hereditária recessiva ligada ao sexo (cromossomo X). A G-6-PD é essencial para reações de redução que mantêm a integridade celular da hemácia. Sua deficiência repre-

senta a mais comum enzimopatia cuja anemia afeta milhões de negros americanos (10%), embora somente atinja as hemácias mais maduras. A ingestão de drogas oxidantes (clo-roquina, primaquina, sulfonamidas, ácido acetil salicílico, probenecide, nitrofuranos e vitamina K) aumenta o risco da principal complicação clínica: anemia hemolítica^{2,8,12,89-98}.

3. Menor Conjugação do Acetoaminofen

Potencial aumento da hepatotoxicidade do paracetamol pode ser decorrente de menor metabolismo do paracetamol no negro por menor conjugação a glicuronídeo e sulfatação. Também a eliminação de seu conjugado mercaptohipúrico é maior no branco (9,3%) escocês do que na população negra africana (4,2%) do Gana e Quênia⁵⁶.

4. Deficit de N-Acetilase Hepática (NAT)

O fenótipo acetilação depende da raça (autossomal dominante) e não é influenciado por sexo ou idade: os acetiladores esquimós e japoneses são rápidos, enquanto judeus e africanos são lentos. Aparentemente, a capacidade de acetilação guarda relação inversa com a latitude no globo terrestre: acetiladores lentos estão mais entre egípcios (92%), brancos e pretos (50%) que habitam países próximos ao Equador, sendo menor a freqüência entre os asiáticos (10%) e esquimós (5%). Substâncias indutoras de acetilação provocam uma maior produção de metabólitos e as inibidoras podem aumentar o efeito e a toxicidade. Nos esquimós e japoneses, a meia-vida da isoniazida é de 70 minutos, tornando o tuberculostático menos tóxico devido à rápida acetilação. Nos acetiladores lentos - brancos, negros e mestiços - a meia-vida da isoniazida de 2 a 5 horas acelera o aparecimento da polineurite, sobretudo no idoso e na presença de insuficiência hepática. O acetilador lento hipertenso também é mais suscetível ao lupus eritematoso do anti-hipertensivo hidralazina que também é acetilada pela NAT^{57,103,112}. Enquanto o japonês pode reduzir a meia-vida do cancerígeno hidrazina para menos de 1,8h, a meia-vida supera 3,9 horas no trabalhador caucasiano¹¹².

CONCLUSÕES

Kalow define idiossincrasia como reatividade anormal e geneticamente determinada a um medicamento (alteração fenotípica)^{1,9}. O atual crescimento da genética, a boa qualidade dos anestésicos e a necessidade de se proporcionar maior segurança ao ato anestésico apontam para a importância do conhecimento prévio e profilático de idiossincrasias per-operatórias. Se tivesse vivido nos dias atuais, quando prepondera a Medicina de resultados e menos humanizada, Sir Willian Osler (1892) não teria cunhado esta assertiva: "Se não houvesse grande variabilidade entre indivíduos, a Medicina seria uma ciência e não uma arte"^{113,114}. Na farmacologia clássica, além da raça ou grupo populacional, vários fatores demográficos, fisiológicos e patológicos

ligados ao paciente podem reconhecivelmente modificar a potência ou toxicidade dos anestésicos e seus adjuvantes. Reações adversas às drogas estão entre a 4ª e 6ª *causa mortis* nos EEUU: 100.000 mortes a um custo de \$100 bilhões/ano¹¹⁵. O conhecimento do diferencial farmacogenético interétnico contribuiria para a redução da toxicidade medicamentosa, pois permite posologia mais segura e individualizada. Modificações alelas podem ser farmacocinéticas (metabolismo, teor hídrico, tipo de musculatura, polimorfismo enzimático) e farmacodinâmicas (modificação tissular, qualidade neuro-humoral, equilíbrio hemodinâmico, teor de melanina). A farmacogenética e a farmacogenomia poderiam assegurar uma posologia anestésica em bases mais concretas, embora a dose-padrão sirva apenas como ponto de referência na otimização do efeito medicamentoso pretendido e na minimização dos efeitos colaterais correlatos^{1-3,115-117}.

Além dos fatores sócio-econômicos-culturais, há diferenças raciais na incidência e no prognóstico de coronariopatias, derrames cerebrais, diabetes, nefropatias, pneumopatias, discrasias sangüíneas e drogadição que estariam relacionados à herança de alelos recessivos ou dominantes que podem influenciar o bom andamento do ato anestésico^{110-112,114}. O médico pode contribuir para minimizar eventuais disparidades no atendimento hospitalar das minorias étnicas em função da vivência deontológica, experiência pessoal e conhecimento técnico sobre farmacogenética para assegurar atendimento e tratamento mais adequados frente ao viés racial^{13,30,69,115,117}. A prática terapêutica mostra diferenças raciais e étnicas nas respostas a vários fármacos, refletindo diferenças genéticas, ambientais, culturais e dietéticas na patogenia das doenças. (Quadros I, II e III). As diferenças genéticas entre os três grupos étnicos dominantes podem refletir diferenças na distribuição e na freqüência de traços polimórficos de receptores farmacológicos ou das enzimas metabolizadoras que ajudam (indutoras) ou dificultam (inibidoras) a eliminação dos medicamentos. Já existem testes genéticos disponíveis para avaliação laboratorial pré-anestésica das subfamílias CYP2C e seus alelos variantes que podem ser requisitados na pré-anestesia ou em trabalhos de pesquisa farmacocinética¹¹⁰.

Finalmente, não se deve considerar a farmacogenética como uma catástrofe, mas como passo imprescindível na instituição de terapêutica individualizada, realçando os benefícios e minimizando a toxicidade em função de determinantes herdados e relacionados a diferenças etno-raciais via manifestações fenotípicas, populacionais, geográficas ou sócio-culturais. Apesar de 53,7% dos brasileiros se considerar da raça branca (Censo do IBGE- 2000), o Brasil apresenta a maior população mestiça do planeta. Características fenotípicas como a cor da pele e o formato dos olhos deverão apenas servir para orientação do anesthesiologista na busca de melhor, mais humanizado e mais seguro atendimento do paciente cirúrgico, obstétrico ou portador de dor crônica, pois todos fazem parte da raça humana como descendentes diretos do *Homo sapiens sapiens*.

Could the Understanding of Racial Differences Prevent Idiosyncratic Anesthetic Reactions?

Nilton Bezerra do Vale, TSA, M.D., José Delfino, TSA, M.D.,
Lúcio Flávio Bezerra do Vale, M.D.

INTRODUCTION

Variables changing the intensity of anesthetic agents and adjuvant effects are directly related to the four cornerstones of clinical pharmacology: **physician, drugs, patient and environment**. This multifactorial aspect explains "routine" differences in the final response of a drug, in spite of the use of a criterious dose as a function of body's chaotic determinism: a minority of hypoergic patients less susceptible to drugs, and of hyperergic patients with higher efficacy followed by more side-effects, together with a significant majority with expected pharmacological responsiveness, within the statistically accepted variability range of 1% to 5%. Among patient-related factors influencing drug response, there are: age, gender, pregnancy, nutritional status, job, social circumstances, diseases and genetic traits: race, ethnics or population group¹⁻³. Race or ethnicity is a demographic variable able changing anesthetic agent and adjuvant final effects as a function of a certain degree (dominant or recessive) of genetic determinism in some patients exposed to the drug: idiosyncrasy. Although defined as "*population group where individuals have intercrossed and maintained similar inherited body characteristics*", the existence of ethnically and ethnically pure human races is still controversial¹⁻⁵. Ethnic or population groups result from a blend of physical factors (color of the hair, shape of the face, enzymatic polymorphism etc.) and cultural factors (language, diet, religion, folklore, geographic origin etc.), and are all equally important to preserve health, social relations and living together. Inter-racial crossings and internal migrations have historically assured ethnic mixtures, giving a miscegenated and multi-racial profile to the Brazilian population, which significantly impairs studies on drug-gene-disease interactions^{4,5}.

The beginning of marine animal life adaptation to land, 400 million years ago (Silurian Period) has demanded enzymatic and metabolic changes mandatory to their adaptation to a new environment and to a diversified vegetal diet. The nuclear fusion energy of H₂ into He is allowing the sun to maintain Earth's photosynthesis for 2.5 billion years, allowing the transformation of heterochemotrophic organisms into autophototrophic organisms able to fix nitrogen under an O₂ N₂O atmosphere and the protecting O₃ layer. Radiation has increased chemical complexity in plants' chloroplasts, requiring an evolutionary animal adaptation, especially in the transformation of prokaryotes into eukaryotes, 1.5 billion years ago, when organelles with enzymatic machinery, such as mitochondria, would help heat energy absorption from the oxidative layer, protein synthesis and protection against vegetal poisons. Mutations and "superior" animals natural meta-

bolic selection were critical for current drugs and xenobiotics pharmacological idiosyncrasy in which two major mechanisms had a prominent role: the striking mitochondrial enzymatic increment which increased and became the size of the liver in terrestrial animals as compared to fishes, and subtle tissue changes in drug or xenobiotic target-organs¹⁻⁵.

During the Pleistocene (4.8 billion years ago), hominid Primates started to reign over the Earth, already in the condition of its major predator due to their binocular vision, bipedal walking, thumbs opposition and unique neo-cortex imagination ability^{5,6}. The first Brazilian inhabitants, who arrived at São Raimundo Nonato (PI), Paranapanema (SP) and Lagoa Santa (MG), more than 12 thousand years ago, originated from the first levy of yellow Asians who crossed the Bering strait in Alaska during the last glaciations, less than 80 Centuries ago. The "human" behavior acquired during Centuries of journeys has maximized the genetic success, transmitting individual genes (DNA) to subsequent generations. Mitochondrial tracking of American Indians has revealed four rare DNA types, only found in Asians, but not in Europeans and Africans, thus stressing the Asian nature of American Indians. The striking evolution of all forms of life on the Earth would represent a DNA-developed mechanism to assure its own preservation⁵⁻⁸. When the Portuguese arrived in Bahia five centuries ago, approximately 4 million Indians from different languages and ethnicity were already in Brazil, surviving from hunting, fishing and subsistence agriculture. Blacks were brought from Africa from 1551 as slaves, to support Brazilian colonial economy during the sugar-cane, mining, cotton and coffee cycles, and their descendants predominate in the states of BA (11%), RJ (10.8%), MG (8.3%), MA (8.3%) and ES (7%). In spite of the success in arts and sports, racial inequality and social-economic-cultural prejudice have led less and less Brazilians to consider themselves black: 14.1% in 1942 to 6.2% in 2000. The miscegenation policy of the white Portuguese colonizer with Indian and Black women justifies the increasing presence of mestizos (Brazilian half-breed of white and Indian, mulattos, half-breed of black and Indian) in the shaping of Brazilian ethnicity, with a social plasticity uncommon to other European colonizers: "*All Brazilians bring in their souls, if not in their souls and bodies, the shadow, or at least the freak, of Indians and Blacks*"⁸.

In the year 2000 Census of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), the existence of racial differences in Brazilian geographically dominant populations - yellow, white and black - was restricted to the color of the skin (phenotype), not valuing DNA analysis, internal migrations or social-economic-cultural differences. In the late 19th Century, imperial and republican policies decided to "whiten" the population, thus making easier the arrival of European immigrants, mostly Portuguese and Italian, to occupy Southern and Southeastern borderline lands. Current predominance of mestizos in the "Brazilian race" composition may be observed in the latest IBGE census, where 39.1% of the non-white population consider themselves as mulattos, making Brazil the most mestizo country in the world. The Yellow population represents less than 1% of Brazilian ethnicity

because the Indian population is around 300 thousand and the first Japanese arrived as late as 1908 in the South and the Southeast to constitute with their "Nisei" descendants, the fifth largest immigrant group together with Chinese and Korean^{3,5-8}.

For the practice of Medicine and Anesthesiology, skin color or "race" demographics may suggest mild tissue adaptations of the internal medium (genotype) at the level of enzymes, membranes, ion channels and receptors which may be directly related to biochemical, biophysical and physiologic changes of drug kinetics and pharmacodynamics, with potential change in the final effect observed (phenotype). Phenotype may be expressed by a biochemical measurement, such as metabolite dosage of an injected drug and the analysis of different effects among patients. Genotype determines the specific individual genetic code as from tissue and nuclear sample analysis looking for the cause of different drug responses. As patients may respond differently to the standard dose, drug individualization is still the major goal to be pursued by pharmacogenetics, current therapy and modern Anesthesiology^{9,10}. Sometimes, ethnic pathophysiological differences are statistically noticeable among the three dominant races. While the incidence of migraine is higher in the White population (> 20%) as compared to Blacks (16%) and Yellows (9%), the opposite is true for milk lactase intolerance which predominates in the Asian population (93%) as compared to Africans (86%) and the Caucasian minority (4%). Sometimes the incidence is restricted to a certain population group, such as skin cancer in Whites living in equatorial regions exposed to intense solar radiation. Although the incidence of malignant hyperthermia after succinylcholine or halothane is equally distributed among the three races, the higher incidence of prolonged post-succinylcholine apnea, as a function of a poorer hydrolysis of atypical cholinesterases, is more common among Jewish, Iranians, Iraqians, Caucasians and mestizos^{5,11-13}. Idiosyncrasy may also be restricted to one race, such as familial disautonomia (Riley-Day Syndrome), which impairs pediatric anesthesia with halothane and adrenergic agents and has only been described in Jewish children whose parents migrated from Russia to the USA at the end of World War I (1917)^{1,2,12}. It may also be restricted to two races, such as a higher hypertensive effect of dopamine in black hypotensive people as compared to white people; or even to the three ethnic groups, such as the coronary dilation effect of nitroglycerin: black > white > yellow^{1,2,13-15}.

In this idiosyncratic analysis, we aimed at reviewing possible influences of race or ethnic differences in the final and "unexpected" effect of anesthetic agents and adjuvants in dominant Brazilian population groups - white, black, yellow - and their descendants to value demographic data collected during preanesthetic evaluation for a better "based on evidence" diagnosis and prognosis to allow safer anesthetic procedures.

MAJOR RACE-RELATED DRUG DIFFERENCES

IA) Caucasian and Descendants

Several anesthetic agents and adjuvants may have their final effect modified in white patients or their descendants, even when used in the adequate pre, peri and postanesthetic dose (Chart I):

Chart I - Drug Idiosyncrasy among Caucasians

| | |
|------------------------|--|
| Neuromuscular blockers | Succinylcholine and mivacurium- prolonged apnea |
| General anesthetics | Halothane - familial disautonomia (Riley-Day) Thiopental, etomidate, cetamine, nitrazepam - acute porphyria |
| Dopamine | Higher diuretic effect (lower dose than 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) |
| Oral anticoagulant | Warfarin - higher risk for hemorrhage |
| Tuberculostatic | Isoniazide - early polyneuritis |

According to several authors:^{1-3,8,9,13-23}

1. Succinylcholine or Mivacurium: prolonged apnea by atypical cholinesterase

Prolonged apnea after succinylcholine or mivacurium injection was firstly described by Forbat et al. in 1953¹⁵. The incidence of plasma cholinesterase deficiency (autosomal recessive) of approximately 1:3,000 and previous diagnosis by dibucaine hydrolysis were described by Kalow and Staron in 1957¹⁷. The inability to inactivate mivacurium by hydrolysis also results in respiratory muscles paralysis and prolonged apnea¹⁷⁻²⁰. The atypical gene located in cytochrome 3, autosomal locus 3q26.1-q26.2, responsible for the presence of abnormal cholinesterase, is more frequent in white Europeans (0.019), especially in Jewish, Iranians and Iraqians (0.075) being almost absent in sub-Saharan blacks and Asians (Japanese, Korean, Eskimos)^{6,12,18,20}. Apnea is treated with artificial ventilation in 100% O₂, plasma or fresh blood and, sometimes, neostigmine. There should be familial counseling after prolonged apnea reversion because there is an increased risk for prolonged post-succinylcholine or mivacurium apnea in a different relative as a function of recessive genetic determinism.

2. Barbiturates, Anesthetic Induction and other Drugs: Porphyria Crise

Acute porphyria is a consequence of enzymatic defects in heme biosynthesis with the build up of porphyria precursors responsible for central and peripheral nervous system (CNS/PNS) dysfunction. Porphyrias are dominant autosomal with a higher prevalence in white Europeans (1:20,000), Swedish (1:10,000) and South-Africans (1:500) with more common skin manifestations in males and systemic manifestations in women, especially during pregnancy, because steroids increase Δ -ALA-synthetase enzyme synthesis^{12,21,22}. Acute crisis is identified by a neurological

dysfunction caused by ALA-synthetase neurotoxicity or by a decrease in intraneuronal heme, and is followed by abdominal pain, nausea, vomiting, mental confusion, autonomic instability and hydroelectrolytic unbalance. In addition to barbiturates, such as thiopental and methohexital, the following drugs may worsen porphyria: etomidate, nitrazepam, ketamine, pentazocine, lidocaine, metochlopramide and alcohol. Adequate cardio-respiratory monitoring during anesthetic induction of porphyria patients should be followed by safe drugs for this disease: bupivacaine, N₂O, fentanyl, propofol, midazolam, succinylcholine, atracurium, vecuronium, propranolol, chlorpromazine, atropine, cimetidine, SO₄Mg and glucophysiological solutions²¹⁻²⁴. The high porphyria mortality rate (10%) is caused by infection, respiratory failure and arrhythmia preceding cardiac arrest^{12,22-24}. A 18th Century curiosity is the influence of porphyria in the course of English speaking peoples history, such as the USA Independence War, as a function of King George III's intermittent periods of insanity, delirium, hallucinations and red urine.

3. Halothane and Phenylephrine in Familial Disautonomy (Riley-Day Syndrome)

Disautonomy is an autonomic autosomal recessive dysfunction with high mortality rate (50% up to 4 years), common in Jewish American children whose parents immigrate from the Russian region of Askhenazi after World War I. Anesthesia is of high risk due to circulatory instability (sympathetic denervation hypersensitivity), respiratory depression, kyphoscoliosis (90%), epilepsy (40%), dehydration proneness, vomiting and eventual pulmonary aspiration¹¹. Halogenates and direct action vasopressants (phenylephrine) are life-threatening. Best anesthetic technique: general anesthesia with N₂O, fentanyl and neuromuscular blocker (vecuronium - cisatracurium) together with adequate peri and postoperative hemodynamic monitoring^{12,25}.

IB) Afro-Americans and Descendants

Several drugs have different responses in Afro-American and Caribbean patients and their descendants as compared to Africans and other races (Chart II).

1) Effective and Ineffective Anti-Hypertensive Drugs

Ethnic, dietary and social-economic factors (phenotypes), facilitators of microvascular lesions in target-organs such as brain, heart and kidneys, justify the increased severity of systemic arterial hypertension (SAH) of blacks through catecholamine, renal renin-angiotensin-calicein, sodium channels, lipoprotein metabolism, hormones and tachikinines systems (genotype)^{1,2,14,15,26-31}. The high mortality rate when crossing the Atlantic Ocean in slave ships has promoted a "natural selection" of black Africans: those more competent to retain sodium and water, that is, with a low renin

Chart II - Drug Idiosyncrasy among Africans and their Descendants

| | |
|-------------------------|---|
| Intravenous anesthetics | Propofol and remifentaniol - higher hypnotic potency and slower emergence |
| Local anesthetics | EMLA - longer onset and lower analgesic effect |
| CNS active agents | Antimuscarinic (atropine, tropicamide) e phenylephrine: less mydriasis Muscarinic (metacholine): higher bronchoconstriction β ₂ -agonist: less peripheral vasodilation Dopamine - higher hypertensive effect (higher dose > 20 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹) |
| Anti-hypertensive | Ineffective = ACE inhibitor, AT ₁ receptor antagonist, β-blocker Lower effect = clonidine dequate choice = benzothiazidic (diuretic), calcium channel antagonists α and β antagonists, hydralazine, isosorbide, nitroglycerin |
| Analgesics | Paracetamol - higher liver toxicity Codeine - low analgesic activity |
| Thrombolytic | t-PA - lower activity in activating plasminogen for fibrinolysis |
| Tuberculostatic | Isoniazide - early polyneuritis |

According to several authors: ^{1-3,7,24-34,38-48,53-55,60,61-67}

level, would survive. Unfortunately, during the intercontinental transfer of the "African gene", angiotensin I converting enzyme (ACE) polymorphism, added to increased fibroblasts favoring the formation of non-retractile keloid tissue, started to influence the higher incidence of high tensional levels in Afro-Americans and Caribbean descendants³². The most important genetic locus related to systemic arterial hypertension predisposition in black people would be the ACE enzyme: decreased renin and calicein, insulinemia, hypernatremia and increased urinary cGMP excretion related to NO vasodilating effect and to the atrionatriuretic factor²⁹⁻³¹.

1A) Ineffective Hypertensive Drugs to Treat Afro-Americans SAH

1.A.1 - Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI: *captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, moexipril, fosinopril, trandolapril, perindopril*) and angiotensin II AT₁ receptor blockers (salvartan, losartan, telmisertan, candasertan, irbesartan, eprosartan). Differently from Caucasian hypertensive patients, hypertensive blacks with congestive cardiac failure have a poorer response to anti-hypertensive drugs depending on renin decrease: angiotensin I converting enzyme inhibitors (ACEI), AT₁ receptor antagonists and β-blockers³³⁻³⁶. The abnormal urinary calicein decrease in hypertensive blacks makes them more sensitive to ACEI-induced bradykinin increase: angiotensin II decrease is followed by bradykinin increase (lower degradation), leading to more frequent episodes of cough and severe angioedema³⁷⁻³⁹.

1.A.2 - β -blockers (*propranolol, methoprolol, pindolol, atenolol, sotalol, esmolol*) - In addition to decreasing myocardial adenylylase (β_1 effect), the hypotensive effect depends on renal renin decrease. Usually low renin levels of hypertensive blacks justify ruling out such agents as anti-hypertensive drugs for Afro-Americans³³.

1.A.3 - α_2 -agonists - there is also less blood pressure decrease in blacks (10%) as compared to hypertensive whites (20%) with clonidine (α_2 -agonist), in addition to higher clinical intolerance⁴⁰. In normotensive blacks, vasodilating activity in the vascular membrane is attenuated by decreased vasodilating mechanisms involving cAMP in response to β_2 -agonists^{30,31,40-42}.

1B) Effective Anti-Hypertensive Drugs for Afro-Americans SAH

Loop diuretics (*hydrochlorothiazide*), L calcium channel antagonists (*nifedipine, amlodipine, isradipine, nicardipine*), α and β -blockers (*carvedilol, labetalol*) are the drugs of choice for hypertensive blacks. Hypertensive heart failure patients of different races respond favorably to α and β -blockers such as carvedilol, associated or not to slow calcium channels antagonists and natriuretic therapy^{33,42-44}. Gene C825T polymorphous allele T of protein G β_3 unit helps renal Na^+/H^+ excretion in response to single therapy with benzothiadiazides in hypertensive blacks with low renin levels and, in combination with calcium channel antagonists, is the most widely used association for treating SAH in the black population⁴²⁻⁴⁴.

2. β_2 -Agonists - Vasodilators

Isoproterenol - less β_2 activity: vascular phenotype favoring severe SAH in blacks may be better understood through the pharmacological evaluation of vasoactive substances in the microcirculation. The attenuated isoproterenol vasodilating effect (β_2 -agonist), especially in hypertensive blacks, with facilitation of noradrenergic vasoconstriction, speaks in favor of a β -adrenergic racial polymorphism which may contribute for heart failure pathophysiology⁴⁵⁻⁴⁷. Reactive hyperemia in blacks involves complex mechanisms through mediators such as prostacyclins and adenosine in sympathetic vasodilation, also decreasing the vasodilating effect of greater nitroprusside mediator in the smooth muscle: l-arginin-derived NO^{46,47}. Nitroglycerin has a better vasodilating effect in coronary disease black patients as compared to other ethnicities^{15,49}.

3. Tissue (t-PA) - Thrombolytic Plasminogen Activator

t-PA infusion is a rescue measure within the first three hours after stroke, in an attempt to dissolve the clot, provided there is no active brain hemorrhage. Black patients with ischemic stroke have lower sensitivity to t-PA in the treatment of acute venous thrombosis⁵⁰.

4. Analgesics and Hypnotics

As compared to Caucasians, Afro-Americans are more sensitive to acute painful stimulation, such as postoperative pain⁵¹⁻⁵³. Also in chronic pain, black patients suffer more than whites, although they take longer to look for medical care⁵⁴.

4.1 - Remifentanil and Propofol - Monitoring anesthetic depth with BIS, Ortolani et al. have detected racial differences in intravenous anesthesia with remifentanil associated to propofol: higher sensitivity and slower recovery of blacks. After infusion, black patients took 16 minutes to open their eyes and 14 minutes to react to verbal commands, as compared to 10 and 9 minutes for white patients, respectively⁵⁵. Race has to be taken in consideration when controlling anesthetic depth of remifentanil associated to propofol, especially in continuous infusion intravenous anesthesia and in the treatment of chronic or acute pain.

4.2 - Codeine - may also have less analgesic activity in blacks (6%) with deficient oxidation in CYP2D6 due to poor formation of the active form (morphine); paracetamol has higher liver toxicity due to a deficit in liver binding to glycuronic acid in the black population⁵⁷⁻⁵⁹.

5. Lidocaine and Prilocaine - Topic Anesthesia with EMLA Cream

Melanin is the best epidermal and sweat glands protection in thermal re-balance against UV radiation; it is also a barrier that makes African skin less sensitive to irritation when allergic or irritating test results are compared to Caucasian and Asian populations⁵⁸⁻⁶². Melanin is the 6th barrier to epidermal diffusion of the eutectic mixture local anesthetics (EMLA) to dermal nervous fibers, justifying a longer onset of topic analgesia in black skin with the mixture of 5% lidocaine and prilocaine⁶³. Black skin is also less susceptible to irritating effects or latex allergy, common substances in contact dermatitis of physicians and paramedics⁵⁹⁻⁶².

6. Mydriatics

α -Adrenergics and Antimuscarinics - excessive melanin in radial and circular muscles of the dark iris makes difficult the action of mydriatic drugs, such as antimuscarinics (atropine, tropicamide) and α -adrenergic drugs (phenylephrine and ephedrine)^{64,65}. Excessive iris pigmentation affects the trabecular system and impairs aqueous humor drainage determining a higher incidence of glaucoma in the black population, making the treatment difficult and worsening its prognosis⁶⁶.

7. Metacholine - Bronchoconstriction

Obstructive sleep apnea syndrome is more severe in blacks or Asians as compared to whites⁶⁷. Significant IgE increase and FEV1 decrease make bronchial asthma more severe in

black children who also show more severe bronchoconstriction in response to metacholine muscarinic action (42%) as compared to white asthma children (22%)^{68,69}.

IC) Asians and Descendants

Some quantitative and qualitative differences in anesthetic drugs may be observed in Asians, their "Nisei" and "decasei" descendants, or even in Indians and mestizos of Indian origin (Chart III).

Chart III - Drug Idiosyncrasy in Asians and their Descendants

| | |
|---------------------|---|
| Analgesics | Meperidine and codeine - higher toxicity |
| Anxiolytics | Benzodiazepines - longer duration |
| Uterine retractor | Methylergonovine - higher cardiotoxicity |
| Coronary vasoactive | Acetylcholine - higher vasoconstriction Nitroglycerine - less vasodilation |
| Alcohol | Higher aldehydic hangover |

According to several authors:^{1-3,7,8,11,17,24,68-78}

1. Opioids Analgesics

1.1 - Meperidine - Although a 3-hour half-life (IM), meperidine's pharmacokinetics longer elimination half-life is seen in Asians as compared to Caucasians with the risk for normeperidine build up (> 23 h) and higher incidence of serotonergic crises⁷⁰.

1.2 - Codeine - codeine modified sensitivity in Asians would be caused by less formation of morphine-6-glucuronide⁷¹.

2. Anxiolytic Benzodiazepines

British patients need higher diazepam doses to control anxiety than Hong-Kong Chinese^{72,73}. Benzodiazepines longer half-life is a consequence of the enzymatic polymorphism of cytochrome P450 - subfamily CYP2C19 - oxidation. Approximately 20% to 30% of Asians are slow metabolizers at CYP2C19 as compared to Blacks (5%) and Whites (3%), making Asians more susceptible to the toxic effects of diazepam and its more than 20 active metabolites, when administered in continuous infusion or after multiple doses (drug accumulation)^{73,74}. Van Gerven et al. have not found significant pharmacokinetic differences in the half-life of 5 mg bolus diazepam administered to eight Japanese volunteers (t_{1/2} = 22.1h) as compared to Dutch (t_{1/2} = 21.5h), although both groups had delayed reflexes as compared to the control group⁷⁵.

3. Methylergonovine: Uterine Retractor

Racial differences may influence the incidence of coronary vasospasm in acute myocardial infarction (AMI), in addition to factors such as adult age, nicotine, alcohol, history of migraine or variant angina. Methylergonovine may decrease

coronary diameter 15-20 minutes after heart catheterization. The *ergot* byproduct acts in the serotonergic coronary receptor 5-Ht_{1D}, which inhibits NO synthetase and NO release, in addition to synergistically act with thromboxane⁷⁶⁻⁷⁹. In addition to uterine contraction, there may be coronary spasm some minutes after intravenous injection or 20 minutes after muscular injection which may evolve to AMI and cardiac arrest in asystole, especially in Asian pregnant patients⁷⁴⁻⁷⁶. Hemodynamic recovery success depends on intracoronary nitroglycerin, inotropic drugs (dopamine, norepinephrine, milrinone) and on the use of intra-aortic cuff.

4. Acetylcholine and Nitroglycerin: Vasoactive Coronary Drugs

In angiographically evaluating recently infarcted Japanese patients with normal cholesterol levels, it was observed that acetylcholine has led to higher coronary vasoconstriction (47%) as compared to Caucasians (15%) and lower nitroglycerin-induced vasodilation (2% versus 9%)⁸⁰.

5. Benzothiazides (diuretics) and β₂ Agonists: Hypokalemia-Inducing Agents

Decreased plasma K⁺ (< 3 mEq.l⁻¹) by loop diuretics, glucose, insulin and aldosteronism, increases limb and eye muscles paralysis without affecting breathing muscles, as it is the case with periodic non thyrotoxic paralysis patients. It affects almost exclusively (90%) Asian peoples (Chinese, Japanese, Philippines and Mexicans) being less frequent in Blacks and extremely rare in Caucasians. The incidence of thyrotoxic paralysis is high (1:50) among Asians, especially males, and treatment consists of K⁺ replacement, spironolactone and propranolol. Previous hyperthyroidism treatment with antithyroid drugs is mandatory since they potentiate the anesthetic effects of neuromuscular blockers¹². Differential diagnosis is obtained by investigating familial hypo or hyperkalemic paralysis affecting all muscles, indistinctively.

SOCIAL DRUGS: NICOTINE AND ALCOHOL

1. Alcohol

The aldehyde-dehydrogenase gene, located in chromosome 12, is closely related to dopamine (DRD2) and GABA_A receptor genes, which determine the non-aversion of white European populations to alcohol consumption^{81,82}. In Northern Hemisphere countries, alcohol consumption affects more than 10% of the white population. Clinical studies have shown a multifactorial aspect of alcohol consumption, demonstrating that this dopaminergic locus does not exclude the co-participation of anxiety, depression and anti-social personality in the genesis of alcoholism. Asians have suffered a mutation in the mitochondrial aldehyde-dehydrogenase gene (ALDH2), responsible for the building up of aldehyde after alcohol ingestion thus facilitating drunkenness⁸³⁻⁸⁵. Ge-

netic traits of higher alcohol sensitivity are common among Asians and Japanese, especially as a function of lower liver mitochondrial metabolism. So, NADH-dependent dehydrogenase deficiency increases alcohol sensitivity in yellow and black populations, exacerbating aldehydic hangover^{70,83}. As compared to the white population, alcohol causes in Blacks a deeper abnormality in sleep architecture (slower onset and decreased paradoxical sleep), in addition to lowering immunity for decreasing IL-6 and killer lymphocytes (CD8), leading to a higher incidence of infectious diseases^{87,88}. Moreover, in Japanese asthma patients, the increase in plasma acetic aldehyde releases mastocyte histamine and worsens bronchial asthma crises⁸⁵. Acute alcohol consumption inhibits isoenzyme CYP2E1, decreasing benzodiazepine, barbiturate, opioid and fenothiazine metabolism⁸⁹. Aversive alcoholism treatment is achieved with disulfiram, which is also a 2E1 enzyme inhibitor exacerbating the uncomfortable and critical aldehydic hangover (fever, sweating, shivering, tachycardia, arrhythmias, arterial hypertension and seizures). In alcoholic patients, the risk for paracetamol-induced liver toxicity is increased due to the rapid formation of the reactive metabolite N-acetyl-p-benzokinoneimine mediated by CYP2E1⁹⁰.

2. Smoking

Metabolic differences may also influence a smoking trend. Users who inherited a gene delaying nicotine metabolism may be less prone to become nicotine dependent^{91,92}. Blacks have more difficulty in quitting smoking because there is an increase in nicotine activity due to the delay in eliminating its active metabolite, cotinine, which also increases dopaminergic action of the *nucleus accumbens* (positive reinforcement)⁹¹. Higher nicotine uptake and lower metabolism as compared to Asians may explain racial differences in the risk for nicotine-related diseases in Caucasians and Blacks^{91,92}. The lower isoenzyme CYP2D6 activity has been implied in the activation of nicotine pro-carcinogens, contributing for a higher incidence of lung cancer⁹³. Smokers with increased CYP1A1 activity (aryl-OH-hydrocarbon) have a higher chance of developing lung cancer⁸⁹. Urban smoker Blacks with sickle-cell anemia, with brittle and shorter-lived red cells, may be at higher risk for alveolus-pulmonary perfusion and methemoglobinemia changes by the presence of CO in the inhaled smoke^{12,94}.

ENZYMATIC POLYMORPHISM

Drug choice may be influenced by patients' genetic status, because there are variations in pharmacokinetic parameters related to enzymatic metabolism (Michaelis constant and elimination rate) or in receptors polymorphism (genotype), potentially changing drug effects duration and intensity (phenotype). Genes of xenobiotic metabolizing enzymes were developed in organelles, such as mitochondria, 400 million years ago during the explosive and forced adaptation of

eukaryotic marine animals to terrestrial life, just to talk about the sudden dietary change and severe environmental variation. Data in the literature show that most anesthetics and adjuvants may have ethnic pharmacokinetic differences, especially in liver metabolism⁹⁵⁻⁹⁹. Genetic enzyme polymorphism is a Mendelian trait in general population in the form of slow (mutant alleles) or fast metabolizers. The important cytochrome P450 system and isoenzymes CYP which are genetically prone to polymorphisms (2C19, 2C9, 2D6, 1E2), are part of xenobiotics and most (70%) current medical and anesthetic drugs oxidative metabolism (phase I)⁹⁹⁻¹⁰².

1. Cytochrome P450 Polymorphism

The 14 families and 20 subfamilies of cytochrome P450 isoenzymes are a superfamily of hemoproteins which primarily catalyze liver oxidative metabolism of xenobiotics (anesthetic drugs and adjuvants, solvents, stains and pollutants) and endogenous substances (steroids, prostaglandins, monoamines and retinoids) in *Homo sapiens* for millions of years^{89,100-102}. Epoxydation, N-dealkylation, O-dealkylation, S-oxidation and hydroxylation reactions may vary as a function of diet, fast and concomitant use of enzyme inducing or inhibiting drugs. Genetic polymorphism divides population in slow or poor metabolizers (autosomal recessive homozygotes), fast or intense metabolizers (homozygote allele or dominant heterozygote) and even ultra-fast metabolizers, especially in cytochrome P450 subfamilies: 2D6 (chromosome 22), 2C9, 2C19 and 2E1 (chromosome 10)^{89,101,102}.

1.1 - Isoenzyme CYP2C Group19 (chromosome 10)

Asians (20%-30%), Afro-Americans (19%), Afro-Africans (8%) and Caucasians (3%-5%) are slow (poor) benzodiazepine, barbiturate, tricyclic and selective antidepressant metabolizers. Enzyme inhibitors are: cimetidine, sulfaphenazole, fluoxetine, paroxetine, indomethacin, omeprazol, ketoconazole. Inducers are: rifampicine, prednisone, noretindrone. The concomitant use of enzyme inhibitors in normal genotype population determines a decrease in drug-substrate dose, as opposed to inducers. So, an Asian patient may present a deeper and longer-lasting sedation with diazepam (*diazepam*, *lorazepam*, *midazolam*) as a function of lower metabolism, especially if the patient has peptic ulcer under cimetidine or omeprazol, rheumatism under indomethacin, depression under paroxetine or fluoxetine or mycosis under ketoconazole^{8,9,89,100-103}.

1.2 - Subfamily CYP 2C Group9 (chromosome 10)

In 10% to 20% of Caucasians and a minority of weak metabolizer Afro-Americans (1% to 3%), gene CYP2C9 polymorphism with two poorly active alleles (2C9*2 and 2C9*3) may increase the anticoagulant effect of S-warfarin on vitamin K-dependent factors, NSAIDs toxicity, and tolbutamide or glipizide hypoglycemic effects, requiring dose adjustments. Increased toxicity may also be seen with the concomi-

tant use of enzyme inhibitors: isoniazide, lovastatine, fluvoxamine, fluconazole and amiodarone^{8,103-106}.

1.3- Isoenzyme CYP2D Group6 (chromosome 22)

Weak (poor) metabolizers are: Blacks, Whites (6%-7%) and few Asians (< 1%), which implies different concentrations and responses to opioids (codeine and tramadol), ropivacaine, β -blockers, tricyclic and selective antidepressants, neuroleptics, ondansetron and anti-arrhythmics (flecainide, encainide, esparteine, lidocaine). Differently from Asians, decreased metabolism of allele CYP2D6 (desbrisoquine hydroxylase) in Blacks and Whites, with a weaker oxidation ability, may pose an additional risk as preanesthetic medication for increasing propranolol β blocking (cardiodepression, bronchospasm) of the atropinic and anti-arrhythmic effect of imipramine or fluoxetine, etc. On the other hand, codeine (pro-drug) would have lower analgesic effect in this fraction of American white and black population (6% to 7%) as a function of the slow demethylation of isoenzyme CYP2D6 into morphine (O-demethylation)^{9,57,70,71,89}. It has been detected almost no codeine analgesic effect in some Ethiopian and Saudi-Arabian ultra-metabolizer patients (group CYP 2D6)^{57,70}. This subfamily (CYP2D6) is seldom inducible by pharmacological agents (rifampicine? dexametazone?), but may be inhibited by the simultaneous use of drugs such as cimetidine, cocaine, amiodarone haloperidol, methadone, ritonavir, moclobemide and quinidine. These enzyme inhibitors transform drug users into weak (poor) metabolizer patients, especially among Blacks and Whites, with a clear toxicity increase of pharmacological agents which are substrates of subfamily 2D6, or could neutralize codeine analgesic and anti-coughing action^{8,89}. A psychiatric, depressed and weak liver isoenzyme CYP2D6 metabolizer patient, when treated with nortriptyline, would need 30 mg/day, while an "ultra-fast" metabolizer would need a dose of up to 500 mg/day^{89,103,107-110}.

1.4- CYP2E1 (chromosome 10)

Oxidative substrate: halogenate anesthetics (halothane = trifluoroacetylated, sevoflurane = fluoride, and hexafluoroisopropranol), acetoaminofen, alcohol (acute), aminophylline. Enzyme inhibitors: disulfiram, dithiocarbamate. Inducers: isoniazide, ethanol (chronic). Chronic alcohol consumption increases barbiturates metabolic rate contributing to cross tolerance⁸⁹.

1.5- Cytochrome P450 Isoenzymes without Inter-Racial Polymorphism

1.5.1 - CYP3A4 (chromosome 7)

Oxidation substrate: benzodiazepines, local anesthetics, opioids, zolpidem, caffeine, buspirone, verapamil. Isoenzyme responsible for metabolite formation, such as,

norfentanil, 5- α -OH-midazolam, OH-ropivacaine and lidocaine's monoethylglycinaxilide, which may increase elimination half-life in concomitant perianesthetic administration^{7,87}. Enzyme inhibitors: erythromycin, cimetidine, ketoconazole, norfloxacin, fluoxetine. Inducers: rifampicine, phenobarbital, hydantoin, dexametazone. So, the longer duration of the alfentanil/midazolam association anesthetic effects will be seen in cimetidine (anti-H2), erythromycin or fungicide ketoconazole users^{89,111}.

1.5.2 - CYP1A2 (chromosome 15)

Substrates: ropivacaine, propranolol, aminophylline, R-warfarin, fenacetine, acetaminophen, fluvoxamine, tricyclics. Enzyme inhibitors: cimetidine, amiodarone, quinolones, erythromycin, fluvoxamine. Inducers: phenobarbital, omeprazol, insulin, tobacco, broccoli (?). Propofol may interfere with alfentanil and sufentanil metabolism by inhibiting isoenzymes CYP1A1 and CYP2B1^{89,111}.

2. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency (G-6-PD)

Recessive inherited gender-related disease (chromosome X). G-6-PD is essential for reactions of reduction which maintain red cells integrity. Its deficiency represents the most common enzymopathy, the anemia of which affects millions of Afro-Americans (10%), although affecting only more mature red cells. Oxidative drugs (chloroquine, primaquine, sulfonamides, ASA, probenecid, nitrofuranes and vitamin K) increase the risk for its major clinical complication: hemolytic anemia^{2,8,12,89-98}.

3. Minor Acetoaminofen Conjugation

Potential increase in paracetamol liver toxicity may be a consequence of lower paracetamol metabolism in Blacks due to the lower conjugation to glucuronide and sulfatation. The elimination of the mercaptohipuric conjugate is higher in Scottish whites (9.3%) than in the Ghana and Kenya Black population (4.2%)⁵⁶.

4. Liver N-Acetylase Deficit (NAT)

The acetylation phenotype is race-dependent (autosomal dominant) and is not influenced by gender or age: Eskimo and Japanese acetylators are fast, while Jewish and African acetylators are slow. Seemingly, the acetylation ability is inversely related to Earth latitude: slow acetylators are more prevalent among Egyptians (92%), Whites and Blacks (50%) living close to the Ecuador, and are less frequent among Asians (10%) and Eskimos (5%). Acetylation-inducing substances cause a higher metabolite production, and acetylation-inhibiting substances may exacerbate effect and toxicity. Among Eskimos and Japanese, isoniazide half-life is 70 minutes, making this tuberculostatic less toxic due to fast acetylation. Among slow acetylators - White, Blacks and

Mestizos - isoniazide half-life is 2 to 5 hours and accelerates the onset of polyneuritis, especially in the elderly and in the presence of liver failure. Hypertensive, low acetylator patients are also more susceptible to lupus erythematosus induced by the anti-hypertensive drug hydralazine, which is also acetylated by NAT^{57,103,112}. While in the Japanese, oncogenic hydralazine half-life may be decreased to less than 1.8 h, half-life is more than 3.9 hours in the Caucasian worker¹¹².

CONCLUSIONS

Kalow defines idiosyncrasy as abnormal and genetically determined reactivity to a drug (phenotypic change)^{1,9}. Current genetic developments, high quality anesthetics and the need for safer anesthetic procedures point to the importance of the previous and prophylactic understanding of perioperative idiosyncrasies. If living today, when less humanized and results Medicine is prevailing, Sir William Oster (1892) would have not stated that "If there were not so much variability among individuals Medicine would be a science, not an art"^{113,114}.

In classic pharmacology, in addition to race and population, several individual demographic, physiologic and pathologic factors are known to modify anesthetics and adjuvants potency or toxicity. Adverse drug reactions are among the 4th and 6th *causa mortis* in the USA: 100,000 deaths at a cost of US \$ 100 billion/year¹¹⁵. The understanding of inter-ethnic pharmacogenetic differential would contribute for drug toxicity decrease by allowing a safer and more individualized dose. Allele changes may be pharmacokinetic (metabolism, fluid content, type of muscles, enzyme polymorphism) and pharmacodynamic (tissue changes, neuro-humoral quality, hemodynamic balance, melanin content). Pharmacogenetics and pharmacogenomics could assure anesthetic doses in a more concrete basis, although standard-dose is only the reference point to optimize intended drug effect and minimize related side-effects^{1-3,115-117}.

In addition to social-economic-cultural factors, there are racial differences in the incidence and prognosis of heart diseases, stroke, diabetes, nephropathies, pneumopathies, blood dyscrasias and drug addiction, which would be related to the heritage of recessive or dominant alleles which may influence anesthetic procedure success^{110-112,114}. Physicians may contribute to minimize possible disparities in ethnic minorities care as a function of deontologic and personal experience, in addition to the technical pharmacogenetic knowledge to assure the most adequate care and treatment when facing racial bias^{13,30,69,115,117}. Therapeutic practice shows racial and ethnic differences in different drugs response, reflecting genetic, environmental, cultural and dietary differences in the pathogenesis of diseases (Charts I, II and III). Genetic differences among the three dominant ethnic groups may reflect differences in distribution and frequency of polymorphic traits of pharmacologic receptors or metabolizing enzymes which help (inducers) or impair (inhibitors) drug elimination. There are already genetic lab tests available for

preanesthetic evaluation of subfamilies CYP2C and their variant alleles, which may be requested at preanesthetic evaluation or during pharmacokinetic research¹¹⁰. Finally, pharmacogenetics should not be considered a catastrophe, but a mandatory step toward individualized therapy, highlighting benefits and minimizing toxicity as a function of inherited determinants and related to ethnic-racial differences via phenotypic, populational, geographic or social-cultural manifestations. Whereas 53.7% of Brazilians consider themselves White (IBGE census - 2000), Brazil has the world's highest mestizo population. Phenotypic characteristics, such as color of the skin and shape of the eyes should only serve as a reference for anesthesiologists looking after better, more humanized and safer care of surgical, obstetric or chronic pain patients, because all are human beings as direct *Homo sapiens sapiens* descendants.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Kalow W, Bertilsson L - Interethnic factors affecting drug response. *Adv Drug Res*, 1994;25:1-59.
02. Wood AJJ - Racial differences in the response to drugs - Pointers to genetic differences. *N Engl J Med*, 2001;344:1393-1396.
03. Vale NB - Iatofarmacogenia na Anestesia Local, em: Silva Neto JD, Vale NB - *Controvérsias em Anestesiologia*, Rio de Janeiro, Atheneu, 1990;107.
04. Epstein AM Ayanian JZ - Racial disparities in medical care. *N Engl J Med*, 2001;344:1471-1473.
05. Amabis JM, Martho GR - *Biologia das Populações*, São Paulo, Ed Moderna, 1996.
06. Wrangham R, Peterson D - *O Macho Demoniaco - As Origens da Agressividade Humana*, Rio de Janeiro, Ed Objetiva, 1998.
07. Marshall E - DNA studies challenge the meaning of race. *Science*, 1998;282:654-655.
08. Freyre G - *Casa Grande & Senzala*, 43ª Ed, Rio de Janeiro, Editora Record, 2001.
09. Eichelbaum M, Evert B - Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1996;23:983-985.
10. Kalow W - Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. *Clin Pharmacol & Ther*. 2001;7:1-4.
11. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J - Variation in migraine prevalence. *Neurology*, 1996; 47:52-59.
12. Stoelting RK, Dierdorf SF - *Anesthesia and Co-existing Disease*. Churchill Livingstone, 3rd Ed, New York, 1993.
13. Matthews HW - Racial, ethnic and gender differences in response to medicines. *Drug Metab and Drug Interact*, 1995;12:77-91.
14. Marinac JS, Willie SK, Dew M et al - Pharmacodynamic effects of dopamine stratified by race. *Am J Therap*, 2001;8:27-34.
15. Gokce N, Holbrock M, Duffy S et al - Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerine-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertension*, 2001;38:1349-1354.
16. Forbat A, Lehmann H, Silk E - Prolonged apnea following injection of succinylcholine. *Lancet*, 1953;I:1067-1068.
17. Kalow W, Staron N - On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol*, 1957;35:1305-1317.
18. Davis L, Britten JJ, Morgan M - Cholinesterase: Its significance in anaesthetic practice *Anaesthesia*, 1997;52:244-260.

19. Nociti JR - Apnéia prolongada pós-succinilcolina. Relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*, 1992;42:315-318.
20. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E et al - Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:314-318.
21. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V - Anesthetic considerations in porphyrias. *Anesth Analg*, 1995;80:591-599.
22. Moyes DG - The Anaesthetic Implications in Porphyrias, em: Zorab JSM, Weller RM - Lectures in Anaesthesiology, Blackwell Sci Pub, Oxford, 1986.
23. Yeung LAC, McColl KEL - Management of attacks of acute porphyria. *Drugs*, 1987;34:604-616.
24. Meissner PN, Jarrison GG, Hift RJ - Propofol as an IV anaesthetic induction agent in variegated porphyria. *Br J Anaesth*, 1991;66:60-65.
25. Stir JA, Frantz RA, Gunz EF et al - Anesthesia, catecholamines, and hemodynamics in autonomic dysfunction. *Anesth Analg*, 1982;61:701-704.
26. Vale NB, Delfino J - Anestesia na população negra. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;43:3:(no prelo).
27. Moskowitz DW - Hypertension, thermotolerance and the "African gen": an hypothesis. *Clin Exp Hypertension*, 1996;1:1-9.
28. Sheifer SE, Escarce JJ, Schulman KA - Race and sex differences in the management of coronary artery disease. *Am Heart J*, 2000;139:848-857.
29. Timberlake DS, O'Connor DT, Parmer RJ - Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Cur Opin Nephrol Hypert*, 2001;10:71-79.
30. Markovitz JH, Tucker D, Lewis C et al - Inversion relationship of urinary cyclic GMP (cGMP) to blood pressure reactivity in the CARDIA study: vasodilatory regulation of sympathetic vasoconstriction. *Psychosom Med*, 1998;60:319-326.
31. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG et al - Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham heart study. *Circulation*, 1998;97:1766-1772.
32. Dustan HP - Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity? *Hypertension*, 1995;26:858-862.
33. Oates JA, Brown NJ - Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension. em: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG - Goodman & Gilman's - The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, New York, McGraw-Hill Comp, 2001;871.
34. Andersson B, Blange I, Sylven C - Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and long-term survival in patients with idiopathic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 1999;1:363-369.
35. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ et al - Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 2001;344:1351-1357.
36. Wright Jr JT, Kusek JW, Toto RD et al - Design and baseline characteristics of participants in the African-American study of kidney disease and hypertension (AASK) pilot-study. *Control Clin Trials*, 1996;17:3S-16S.
37. Slater EE, Merrill DD, Guess HA et al - Clinical profile of angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *JAMA*, 1988;260:967-970.
38. Gibbs CR, Lip GYH, Beevers DG - Angioedema due to ACE inhibitors: increased risk in patients of African origin. *Br J Clin Pharmacol*, 1999;48:861-865.
39. Gainer JV, Nadeau JH, Ryder D et al - Increased sensitivity to bradykinin among African-Americans. *J Allerg Clin Immunol*, 1996;98:283-287.
40. Lang CC, Stein CM, He HB et al - Blunted blood pressure response to central sympathoinhibition in normotensive blacks: increased importance of nonsympathetic factors in blood pressure maintenance in blacks. *Hypertension*, 1997;30:157-162.
41. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO et al - Racial differences in nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in the forearm circulation. *Hypertension*, 1998;31:1235-1239.
42. Carlsson I, Sollevi A, Wennmalm A - The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia. *J Physiol*, 1987;389:147-161.
43. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS et al - Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001;344:1358-1365.
44. Kiowski W, Bühler FR, Fadayomi MO et al - Age, race, blood pressure, and renin: predictors for antihypertensive treatment with calcium antagonists. *Am J Cardiol*, 1985;56:81H-85H.
45. Bassett Jr DR, Duey WJ, Walker AJ et al - Racial differences in maximal vasodilatory capacity of forearm resistance vessels in normotensive young adults. *Am J Hypertens* 1992;5:781-786.
46. Lang CC, Stein CML, Brown R et al - Attenuation of isoproterenol-mediated vasodilatation in blacks. *N Eng J Med*, 1995;333:155-160.
47. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL et al - The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest*, 1998;102:1534-1549.
48. Wagoner LE, Craft LL, Singh B et al - Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res*, 2000;86:834-840.
49. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III et al - Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation*, 1999;99:90-95.
50. Gillum RF - Risk factors for strokes in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol*, 1999;150:1266-1274.
51. Faucett J, Gordon N, Levine J - Differences on postoperative pain severity among four ethnic groups. *J Pain Symptom Manage*, 1994;9:383-389.
52. Sheffield D, Biles PL, Orom H et al - Race and sex differences in cutaneous pain perception. *Psychosom Med*, 2000;62:517-523.
53. Edwards RR, Fillingim R - Ethnic differences in thermal pain responses. *Psychosom Med*, 1999;61:346-354.
54. McCracken L, Mattheus AK, Tang TS et al - A comparison of blacks and whites seeking treatment for chronic pain. *Clin J Pain*, 2001;17:149-245.
55. Ortolani O, Conti A, Sall/Ka B et al - The recovery of Senegalese African blacks from intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl is slower than that of Caucasians. *Anesth Analg*, 2001;93:1222-1226.
56. Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA et al - Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. *Br J Clin Pathology*, 1986;22:649-657.
57. Fagerlund TH, Braaten O - No pain relief from codeine? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:140-149.
58. Taylor S - Skin color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol*, 2002;46:(Supp):S41-S62.
59. Robinson MK - Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety testing and skin assessment. *Contact Dermatitis*, 1999;41:65-79.
60. Robinson MK - Racial differences in acute and cumulative skin irritation responses between Caucasian and Asian population. *Contact Dermatitis*, 2000;42:134-143.

61. DeLeo VA, Taylor SC, Belsito DV et al - The effect of race and ethnicity on patch test results J Am Acad Dermatol, 2002;46:(Suppl):S107-S112.
62. Brown RH, Schauble JF, Hamilton RH - Prevalence of latex allergy among anesthesiologists: identification of sensitized but asymptomatic individuals. Anesthesiology, 1998;89:292-299.
63. Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF - Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream. Anesth Analg, 1994;78:574-584.
64. Chen KK, Poth EJ - Racial differences as illustrated by the mydriatic action of epinephrine, ephedrine and ephedrine. J Pharmacol Exp Ther, 1929;36:429-431.
65. Scott TG - The eye of the west African Negro. Br J Ophthalmol, 1945;29:12-15.
66. Deborah J - Racial groups respond differently to glaucoma treatment. Br Med J, 1998;317:164-168.
67. Li KK, Kushida K, Powell NB et al - Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between far-east Asian and white men in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Laryngoscope, 2000;110:1689-1693.
68. Joseph CLM, Ownby DR, Peterson EL et al - Racial differences in physiologic parameters related to asthma among middle-class children. Chest, 2000;117:1336-1344.
69. Platts-Mills T, Carter MC - Asthma and indoor exposure to allergens. N Eng J Med, 1997;336:1382-1384.
70. Houghton IT, Chan K, Wong YC et al - Pethidine pharmacokinetics after intramuscular dose: a comparison in Caucasian, Chinese and Nepalese patients. Methods & Find Exp Clin Pharmacol, 1992;14:451-458.
71. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ - Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacokinetics effect. J Pharmacol Exp Ther, 1999;290:413-422.
72. Ghoneim MM, Kortilla K, Chiang CK et al - Diazepam effects and kinetics in Caucasians and Orientals. Clin Pharmacol Ther, 1981;29:749-756.
73. Kumana CR, Lauder IJ, Chan M et al - Differences in diazepam pharmacokinetics in Chinese and white Caucasians - relation to body lipid stores. Eur J Clin Pharmacol, 1987;32:211-215.
74. Goldstein JA - Clinical relevance of genetic polymorphism's in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol, 2001;52:349-355.
75. Van Gerven JMA, Uchida M, Uchida N et al - Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of nitrazepam in healthy volunteers: an interethnic comparative study between Japanese and European volunteers. J Clin Pharmacol, 1998;38:1129-1136.
76. Taylor G, Cohen B - Ergonovine-induced coronary artery spasm and myocardial infarction after normal delivery. Obstet Gynecol, 1985;66:821-822.
77. Yaegashi N, Miura M, Okamura N - Acute myocardial infarction associated with postpartum ergot alkaloid administration. Int J Gynecol Obstet, 1999;64:67-68.
78. Tsuai BCH, Stewart B, Fitzmaurice A et al - Cardiac arrest and myocardial infarction induced by postpartum intravenous ergonovine administration. Anesthesiology, 2001;94:363-364.
79. Auch-Schwelk W, Paetsch I, Krackhardt F et al - Modulation of contractions to ergonovine and methylergonovine by nitric oxide and thromboxane A2 in the human coronary artery. J Cardio Pharmacol, 2000;36:631-639.
80. Pristipino C, Bletrame JF, John F et al - Major racial differences in coronary constrictor response between Japanese and Caucasians with recent myocardial infarction. Circulation, 2000;101:1102-1108.
81. Iwata N, Cowley DS, Radel M et al - Relationship between a GABA_A α 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepin sensitivity. Am J Psychiatr, 1999;156:1447-1449.
82. Gurling H, Cook C - The genetic predisposition to alcohol dependence. Cur Opin Psych, 1999;12:269-275.
83. Higuchi S, Matsushita S, Maramatsu T et al - Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior in Japanese. Alcohol Clin Exp Res, 1996;20:493-497.
84. Iron A, Groppi A, Fleury B et al - Polymorphism of class I alcohol-dehydrogenase in French, Vietnamese and Niger populations: genotyping by PCR amplification and RFLP analysis of dried blood spot. Ann Gen, 1992;35:152-156.
85. Shimoda T, Kohno S, Takao A et al - Investigation on the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. J Allerg & Clin Immunol, 1996;97:74-84.
86. Sellers EM, Tyndale RF - Mimicking gene defects to treat drug dependence. Ann N Y Acad Sci, 2000;909:233-246.
87. Irwin M, Miller C, Gillin JC et al - Polysomnographic and spectral sleep EEG in primary alcoholics: an interaction between alcohol dependence and African-American ethnicity. Alcoholism: Clin Exp Res, 2000;24:1376-1384.
88. Irwin M, Miller C - Decreased natural killer cell responses and altered interleukin-6 and interleukin-10 production in alcoholism: an interaction between alcohol dependence and African-American ethnicity. Alcoholism: Clin Exp Res, 2000;24:560-569.
89. Chang GWM, Kam PCA - The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. Anaesthesia, 1999;54:42-50.
90. Wilkinson GR - The Dynamics of Drugs Absorption, Distribution and Elimination, em: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed, New York, McGraw-Hill, 2001;3.
91. Perez-Stable EJ, Herrera B, Jacob P III et al - Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. JAMA, 1998;280:152-156.
92. Pianezza ML, Sellers EM, Tyndale RF - Nicotine metabolism defect reduces smoking Nature, 1988;393:750.
93. Moreira WR, Andrade CA, Silva GAV - Colecistectomia videolaparoscópica em paciente portador de anemia falciforme. Complicações pela elevação da P_{ET}CO₂ e queda da SpO₂. Rev Bras Anestesiologia, 1996;46:26-34.
94. Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen LP - Genetic polymorphism's of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. Crit Rev Toxicol, 1999;29:59-124.
95. Wolf CR, Smith G, Smith RL - Pharmacogenetics. Br Med J, 2000;320:987-990.
96. Johnson JA - Predictability of the effects of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. Intern J Clin Pharmacol Ther, 2000;2:53-60.
97. Xie HG, Kim RB, Wood AJ et al - Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2001;41:815-850.
98. Kalow W - Ethnic differences in drug metabolism. Clin Pharmacokinet, 1982;7:373-400.
99. Majerus WM, Tollefsen DM - Anticoagulant, Thrombolytic and Antiplatelet Drugs, em: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG - Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed, New York, McGraw-Hill, 2001;1529.
100. Tanaka E - Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease. J Clin Pharm Ther, 1998;23:161-170.

101. Daly AK, Brockmoller J, Broly F et al - Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics*, 1996;6:193-201.
102. Evans DAP, Manley KA, McKusick VA - Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br Med J*, 1960;2:485-491.
103. Poolsup N, Li Wan P, Knight TL - Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J Clin Pharm & Therap*, 2000;25:197-200.
104. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA - Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*, 2002;12:251-263.
105. Miners JO, Birkett DJ - Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism *Br J Clin Pharmacol*, 1998;45:525-538.
106. Aithal GP, Day CP, Kestaven P et al - Associations of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complication. *Lancet*, 1999;353:717-719.
107. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P et al - Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 2002;53:111-122.
108. Bernard AS, Bruera E - Drugs interactions in palliative care. *J Clin Oncol*, 2000;18:1780-1799.
109. Zhou HH, Wood AJ - Stereoselective disposition of carvedilol is determined by CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 1995;57:518-524.
110. Marez D, Legrand M, Sabbagh N et al - Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*, 1997;7:193-211.
111. DeVane CL, Nemeroff CB - Psychotropic drug interactions *The Economics Neuroscience (TEN)*, 1999;1:75-84.
112. Koizumi A, Nomiya T, Tsukada M et al - Evidence on N-acetyltransferase allele-associated metabolism of hydrazine in Japanese workers. *J Occupat & Environm Med*, 1998;40:217-222.
113. Prows D, Prows CA - Optimizing drug therapy based on genetic differences: implications for the clinical setting. *AACN Clinical Issues: Adv Prat Acute Crit Care*, 1998;9:499-512.
114. Roses AD - Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature*, 2000;405:857-865.
115. Ingelman SM - Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*, 2000;250:186-200.
116. Nebert DW - Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet*, 1999;56:247-258.
117. Wallace B - *Essays in Social Biology: Genetics, Evolution, Race, Radiation Biology*. Prentice-Hall, Inc Englewood Cliffs, N Jersey, 1979;123.

RESUMEN

Vale NB, Delfino J, Vale LFB - El Conocimiento de Diferencias Raciales puede Evitar Reacciones Idiosincrásicas en la Anestesia?

Justificativa y Objetivos: En el campo de la variabilidad inter-étnica de la respuesta de drogas anestésicas y coadyuvantes existen varias cuestiones sin respuesta. Estamos en la inminencia de ser o no capaces de identificar diferencias raciales heredadas que pueden prever la respuesta de cada paciente a los anestésicos por el actual desenvolvimiento farmacogenético.

Contenido: El conocimiento de factores inter-étnicos que alteran la respuesta a la droga permitirá al anesthesiologista evitar reacciones idiosincrásicas: (1) Blanco caucasiano - aumento del efecto diurético de la dopamina; apnea prolongada después de succinilcolina o mivacúrio; arritmias cardíacas después del uso de halotano y catecolaminas en la síndrome de Riley-Day; ataques agudos de porfiria después de tiopental. (2) Negro americano: diferentes abordajes terapéuticos, hipertensión arterial esencial adviene de la peor respuesta a los anti-hipertensivos de IECA, inhibidores del AT1, bloqueadores β y a la clonidina, contrastando con la mejor respuesta anti-hipertensiva de los diuréticos, antagonistas de canales de calcio y carvedilol; acción vasodilatadora atenuada del isoproterenol (β_2) y una mayor respuesta vasodilatadora a la nitroglicerina sublingual; menor acción fibrinolítica del t-PA; recuperación mas lenta de la anestesia venosa por la asociación de remifentanil y propofol; menor glucuronidación del paracetamol y menos analgesia de la codeína en los flacos metabolizadores (CYP2D6); la melanina retarda el inicio de la analgesia epidérmica de la crema anestésica EMLA; menor midriasis por la adrenalina; mayor broncoespasmo a la metacolina en niños asmáticos; déficit de la G-6-PD en las hemácias eleva el riesgo de hemólisis a drogas oxidativas (10% de la población negra). (3) Asiáticos: alteraciones cinéticas tóxicas de la meperidina y codeína; mayor duración de la ansiólisis del diazepam; espasmo coronario por la inyección de metilergonovina en el pós-parto; inter-relación del receptor GABA, de las deshidrogenasas y del comportamiento de beber nipónico, contribuye para su mayor sensibilidad etanólica. Isoenzimas del citocromo P450 presentan polimorfismo genético en el metabolismo de neuropsicotrópicos y a lenta acetilación de la N-acetiltransferasa en la población ecuatorial (95%) aumenta a toxicidad de isoniazida e hidralazina.

Conclusiones: La presente revisión pretende dar algunas respuestas específicas en la área de la idiosincrasia anestésica relacionada al efecto de la etnicidad sobre la farmacocinética, la farmacodinámica de las drogas y a la seguridad del paciente quirúrgico, objetivando optimizar una neuropsicofarmacología más individualizada.