

Anestesia na População Negra *

Anesthesia in the Afro-American Population

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹; José Delfino, TSA²

RESUMO

Vale NB, Delfino J - Anestesia na População Negra

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Percentual significativo dos 12 milhões de negros americanos pode apresentar modificações fisiológicas, fisiopatológicas e farmacológicas capazes de modificar o bom desenvolvimento do ato anestésico; a população brasileira que se considera afro-descendente (40%) pode também apresentá-las por causa da mesma origem étnica e geográfica. O objetivo desta revisão é reavaliar o viés da diferença racial em eventuais mudanças no efeito das drogas anestésicas e adjuvantes no ato anestésico.

CONTEÚDO: A análise dos estudos fisiopatológicos inerentes à histórica migração do gene africano em relação aos caucasianos mostra significativas diferenças raciais entre o negro americano ou africano, sugerindo uma estreita interface entre a genética e o ambiente, capaz de modificar o procedimento anestésico. As condições sócio-econômicas desfavoráveis da população negra das Américas como resultado de 400 anos de história de escravidão continuam sempre a influenciar na preservação de diferenças culturais e fisiológicas, além da cor da pele: disfunções de sistemas orgânicos estão relacionados com o SNC, SCV, respiratório e renal. No entanto, modificações de efeito de drogas anestésicas e seus adjuvantes, como diminuição do efeito analgésico local do creme anestésico EMLA, aumento do efeito hipnótico do propofol e da toxicidade do paracetamol, menor efeito anti-hipertensivo das drogas que reduzem renina (IECA, bloqueadores β_2 e de AT_1), menor ação dos vasodilatadores β_2 e menor fibrinólise do t-PA podem afetar a conduta pré e pós-anestésica, sobretudo em pacientes negros hipertensos, renais, asmáticos ou com acidente vascular cerebral.

CONCLUSÕES: Resposta a drogas pode variar entre diferentes populações devido a fatores biológicos (idade, sexo, doença), genéticos, culturais e ambientais. O fator demográfico raça deve ser valorizado na visita ou consulta pré-anestésica para assegurar a profilaxia de reações idiossincrásicas peri-operatórias e salvar o êxito do ato anestésico-cirúrgico.

Unitermos: FARMACOLOGIA: ação racial; RAÇA: Negra

SUMMARY

Vale NB, Delfino J - Anesthesia in the Afro-American Population

BACKGROUND AND OBJECTIVES: A significant percentage of the 12 million Afro-Americans may present physiological, pathophysiological and pharmacological changes able to impact the success of anesthesia; Brazilian Afro-American population (40%) is subject to those changes for having the same ethnic and geographic origin. This review aimed at re-evaluating racial differences bias on potential anesthetic drug and adjuvant effect changes during anesthesia.

CONTENTS: The analysis of pathophysiological studies inherent to the historical migration of the African gene as compared to Caucasians shows significant racial differences between Afro-American and African populations, suggesting a close interface between genetics and environment able to affect anesthesia. Unfavorable Afro-American socio-economic conditions, as a result of 400 years of slavery, are still influencing the preservation of cultural and physiological differences beyond the color of the skin: organic system dysfunctions are related to CNS, CVS, respiratory and renal systems. However, different effects of anesthetic drugs and adjuvants, such as decreased local analgesic effect of the anesthetic ointment EMLA, increased propofol hypnotic effect and paracetamol toxicity, less anti-hypertensive effects of renin-decreasing drugs (ACEI, β_2 blockers and AT_1), decreased β_2 -vasodilator effects and less t-PA fibrinolysis, may affect pre and postanesthetic approaches, especially in hypertensive, renal, asthma or stroke Afro-American patients.

CONCLUSIONS: Drug response may vary among different populations due to biological (age, gender, disease), genetic, cultural and environmental factors. Race should be taken into account during preanesthetic evaluation to prevent perioperative idiosyncratic reactions and assure the anesthetic-surgical success.

Key Words: PHARMACOLOGY: racial stocks; RACE: Negroid

INTRODUÇÃO

Grupo étnico ou populacional resulta da mistura de fatores físicos (cor, forma da face, polimorfismo enzimático etc.) e culturais (linguagem, dieta, religião, folclore, origem geográfica etc.), todos importantes para preservação da saúde e das relações sociais. Embora seja definida como "o conjunto de indivíduos descendentes de um povo com características corporais semelhantes e transmitidas por hereditariedade, mas diferindo na frequência de seus genes", continua etnicamente controversa a existência de **raças humanas puras**¹⁻³. Após 300 anos de escravidão, desagregação social, dispersão geográfica e miscigenação, não há mais alelos que definam a população preta brasileira, caribenha e americana como uma raça pura¹⁻⁵.

A prevalência de certos alelos relacionados a mutações genéticas da hemoglobina foram vantajosas aos habitantes negros da África equatorial, pois a hemoglobinopatia teria favorecido os heterozigotos com genes da anemia falciforme (si-

* Recebido do (Received from) Departamento de Biofísica e Farmacologia do Centro de Biociências da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN

1. Professor Adjunto de Farmacologia e Anestesiologia da UFRN
2. Professor de Anestesiologia da UFRN

Endereço para Correspondência (Correspondence to)

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

Apresentado (Submitted) em 09 de abril de 2002

Aceito (Accepted) para publicação em 18 de julho de 2002

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2003

cleミア) -Ss - em detrimento de negros homocigotos mais anêmicos - ss - com maior mortalidade pela malária na forma mais grave. Este fenótipo "antimalárico" se dispersou para as Américas com a escravidão negra e os movimentos de migração. Infelizmente, a prevalência de anemia falciforme na população negra brasileira heterocigótica (10%) pode dificultar o diagnóstico de abdômen agudo cirúrgico diante de um quadro de dor abdominal intensa ou facilitar o aparecimento de fenômenos tromboembólicos periféricos e ainda facilitar o aparecimento de doenças infecto-contagiosas oportunistas como a hepatite viral e broncopneumonia estreptocócica^{1,2-5}. Por outro lado, alguns afro-descendentes podem apresentar crise de hemólise na ingestão de antimaláricos, sulfas, probenecide ou vitamina C (anti-oxidantes) em função de deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase, essencial na maturação da membrana da hemácia^{2,5-8}.

Atualmente, os intercâmbios migratórios têm sido intensos e os isolamentos populacionais cada vez menos duradouros. A frequência dos vários genes, estabelecendo limites entre populações relativamente homogêneas, fala mais a favor de uma raça humana única com sutis diferenças fenotípicas. Esta similaridade genética foi detectada pelo Projeto Genoma Humano nas três raças-raízes, em que mais de 99% dos pares de DNA têm sua carga genética comum a todos os primatas^{2,8-10}. A identidade biológica adaptativa do *Homo Sapiens* está representada filogeneticamente nos 40 a 60.000 anos de caminhada intercontinental após a última glaciação. Mutações acompanharam toda a rota de expansão de gene africano, seja através da secular migração transequatorial ao Velho Mundo ou às Américas, seja nos 300 anos da tragédia de escravidão negra americana^{11,12}. No Brasil, o tráfico regular de 4 milhões de negros africanos, principalmente Sudafricanos (iorubas, malês) e Bantos (zulus, sualis, kikuios) foi autorizada pela Coroa Portuguesa em 1559 e extinto oficialmente pela lei Eusébio de Queirós (1850). Nosso país, porém, foi o último país americano a abolir a escravidão (Lei Áurea, 13 de maio de 1888).

O TRANSLADO DO GEN AFRICANO E A MISCIGENAÇÃO BRASILEIRA

Segundo a teoria darwiniana, todos nós descendemos do primeiro ser vivo a apresentar vestígio de coluna dorsal na era mais explosiva em vida - Paleozóica - há mais de quinhentos milhões de anos (período Cambriano). Escavações fósseis na África equatorial (Etiópia), estudos de anatomia comparada e de evolução molecular têm comprovado que a presença de Símios e Hominídeos africanos antecedeu em seis milhões de anos o aparecimento do *Homo Sapiens* na Era Cenozóica. As mutações adaptativas e a evolução do gênero *Homo* ocorreram por três milhões de anos (*Ardipithecus* → *Australopithecus*), mas ainda seriam necessários 3.000 milênios até o predomínio definitivo da espécie *sapiens sapiens* (*habilis* → *erectus*)².

O recuo do gelo das regiões mediterrâneas para o Ártico, em função do aquecimento global pós-glaciação, proporcionou

condições climáticas (presença de estações e aquecimento do planeta), geográficas (abundância de rios e vegetações), geológicas (fertilidade do solo) e alimentar (abundância de caça), constituíram as forças da natureza que favoreceriam as migrações do *Homo sapiens* no Pleistoceno, inicialmente para a Ásia e posteriormente para Europa. Iniciava-se a caminhada gênica intercontinental do DNA africano no período quaternário recente (Era Cenozóica). O ciclo alimentar forçou o acompanhamento dos animais migrantes e seu engajamento nessa jornada vital na busca de maior suporte protéico animal, o que permitiu a indispensável nova adaptação ambiental através de mutações e evolução do genótipo no novo ambiente^{2,11}. Alguns processos adaptativos constituem diferenças ainda visíveis entre caucasóides, negróides e mongolóides, como a maior estatura da população jovem hodierna em relação aos seus pais em apenas algumas décadas. A maior produção de melanina a partir de sua dieta rica em tirosina, precursora da melanina (nas carnes e vísceras), teria permitido ao *Homo sapiens* africano lidar bem como o calor exagerado dos trópicos, pois a pigmento epidérmico protege-o contra a radiação ultravioleta (UVA e B) e facilitaria a sudorese; a menor superfície corporal do pigmeu ajudaria no seu resfriamento corporal^{1,2}. Na adaptação ao clima frio, a redução da melanina tegumentar permite maior penetração transcutânea da radiação solar e aproveitamento da vitamina D, essencial ao alongamento ósseo para aumento da estatura. O habitante do Ártico protegeu os olhos do reflexo luminoso da neve com o aumento da dobra epicântica, enquanto seu nariz pequeno é menos passível de congelamento pelo frio excessivo. A convivência milenar do branco com o leite de gado justificaria a sua reduzida intolerância ao leite por deficiência de lactase (4%), ao contrário dos Bantos Africanos (89%)².

O *Homo Sapiens* migrante necessitava suprir maiores necessidades calóricas para maior crescimento corporal, seleção sexual para preservar a espécie e aumento das defesas imunológicas às mudanças sazonais. Após milenar seleção natural e mutações necessárias à adaptação ambiental, o DNA africano negróide que chegou à Europa, passa a caucasóide; na migração para o Oeste, atravessando estepes e montanhas asiáticas, a herança genética mongolóide chegou inclusive às Américas, possivelmente através da travessia do estreito de Bering. A habilidade do polegar, a visão binocular, o poder de imaginação e o desenvolvimento da linguagem foram determinantes para o término da sua vida nômade de caçador, pescador e coletor de frutos. Há mais de dez mil anos, na Mesopotâmia, iniciavam-se a agricultura de grãos e a criação de animais domésticos, bem como o uso da palavra escrita para transmitir às gerações seguintes conhecimentos acumulados a partir de experiências vivenciadas no seu *habitat* natural relacionados à cultura religiosa, humanística e tecnológica. Há 12.000 anos, apareceria a primeira colonização *Homo sapiens sapiens* do homem brasileiro em São Raimundo Nonato (PI), Lagoa Santa (MG) e Parananpanema (SP); somente há 3.500 anos, as religiões monoteístas mais importantes: Judaísmo, Taoísmo e Budismo².

Segundo Gilberto Freyre, no período de escravidão de índios e africanos, ficou enaltecida a miscigenação racial no período colonial (*vide* Casa Grande e Senzala) que funcionou como elemento equalizador, haja vista a atual predominância do mestiço (pardo) na composição da raça brasileira: “Pela hibridização, o português multiplicou-se em vigorosa e dúctil população mestiça, mais adaptável que ele ao clima tropical”¹. Infelizmente, os ex-escravos não tiveram os mesmos estímulos e os financiamentos facilitados ao migrante branco europeu no Império e na velha República, o que contribuiu para sua marginalização social. A população negra no Brasil continua sendo a mais pobre, a mais analfabeta, a mais desempregada, a mais “sem terra”, a mais “sem casa” e a menos graduada em função da discriminação racial ou falta de uma política de estímulo governamental ainda no século XXI. Ao lado das diferenças sócio-econômicas, o panorama racial e étnico no Brasil oficial também continua a mostrar defasagem no atendimento à saúde da comunidade negra e mestiça.

HÁ DIFERENÇAS RACIAIS?

Na natureza, as raças provêm da mesma espécie com determinadas características e adaptadas a ambientes diferentes, mas que raramente cruzariam entre si. Segundo Gilberto Freyre, na dinâmica demográfica brasileira predominou o cruzamento e a miscigenação entre o colonizador português dominante, o índio e o escravo (caboclo, mulato, mameluco, cafuzo etc.), resultando numa plasticidade social incomum a outros colonizadores europeus¹. Dados atuais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam para o “embranquecimento” da população do Brasil desde a época da colonização, devido à mistura de gens nos cruzamentos do colonizador. Infelizmente, “o reconhecido caráter social alegre e expansivo do mulato brasileiro” não foi acompanhado pela diminuição da secular desigualdade sócio-econômica com o branco¹.

Raça é uma variável demográfica com potencialidade de modificar o efeito final do medicamento (idiossincrasia)⁶⁻⁸. Todas as variáveis determinantes da quantificação do efeito final do anestésico e seus adjuvantes estão diretamente relacionadas com a tríade da farmacologia clínica: **Médico, Droga, Paciente e Ambiente**. Este aspecto multifatorial interveniente explica as “habituais” diferenças na resposta final de um medicamento, apesar da utilização criteriosa de posologia determinada nos compêndios farmacológicos. Em função da curva normal estatística (*Gauss*), esta variabilidade terapêutica fica evidente no estabelecimento das doses efetivas (DE) em função da presença minoritária de pacientes hiporérgicos com menor suscetibilidade ao fármaco e dos hiperérgicos em que a maior eficácia pode se acompanhar de mais efeitos colaterais⁶. Desde a mudança adaptativa da vida animal de marítima para terrestre, há quatrocentos milhões de anos (Siluriano) até nossos dias, o fator étnico tem sido determinante da idiossincrasia farmacológica. O domínio do Primata hominídeo na superfície do planeta (Pleistoceno), como seu maior predador durante os últimos

60.000 séculos, deveu-se em parte a funções biológicas não periódicas e caóticas decisivas, em especial ao exclusivo poder de imaginação. A existência de diferenças raciais nas populações geograficamente dominantes: amarela (mongolóide), branca (caucasóide) e negra (negróide) não pode apenas se restringir à cor da pele (fenótipo) ou às diferenças sócio-econômica-culturais. Adaptações tissulares sutis do meio interno (genótipo) como enzimas, membranas, canais iônicos e receptores podem estar diretamente relacionadas com alterações bioquímicas, biofísicas e fisiológicas modificadoras da cinética e a farmacodinâmica da droga, com potencial alteração no efeito final observado no paciente (fenótipo)²⁻⁶. Embora a cor da pele não deva servir como fonte de segregação ou discriminação racial no convívio social dos povos, não é menos verdade que a cútis possa ser indicativa de herança de uma predisposição genética capaz de antecipar potencial modificação no efeito final dos agentes anestésicos ou adjuvantes e não apenas dificultar a difusão do creme anestésico EMLA na sua aplicação epidérmica. Todos reconhecem que o paciente responde diferente e individualmente à posologia-padrão usada como ponto referencial: pode predominar efeitos tóxicos em alguns pacientes ou mesmo falhar na obtenção do efeito em outros³⁻⁶. A individualização do medicamento continua a ser meta primordial a ser perseguida pela farmacogenética, pela moderna terapêutica e pela Anestesiologia.

Na farmacologia clássica, além do fator racial ou populacional, vários fatores demográficos, fisiológicos e patológicos ligados ao paciente podem reconhecidamente modificar a potência ou toxicidade dos anestésicos e seus adjuvantes. Alguns exemplos são clássicos: idade avançada *versus* maior profundidade anestésica; sexo feminino *versus* maior efeito hipnótico benzodiazepínico; gravidez *versus* maior toxicidade da anestesia espinal; obesidade *versus* risco de sobredosagem do opióide; maior altura *versus* nível de anestesia peridural; doenças cardíacas, pulmonares, renais, hepáticas *versus* farmacocinética e farmacodinâmica das drogas vasoativas; *status* econômico *versus* qualidade da monitorização anestésica. A variável étnica interveniente, seja a raça como tal, seja apenas uma população geograficamente determinada, tem sido objeto de vários estudos em função de sua potencial capacidade de poder influir no efeito de diversos fármacos. Estas modificações podem ser farmacocinéticas (metabolismo, teor hídrico, tipo de musculatura, polimorfismo enzimático etc.) e farmacodinâmicas (modificação tissular, qualidade neuro-humoral, equilíbrio hemodinâmico, teor de melanina etc.). O controle dessas alterações é indispensável, pois a farmacogenética assegura que posologia habitual deva servir apenas como ponto de referência na otimização do efeito medicamentoso pretendido e minimização dos efeitos colaterais correlatos⁶⁻¹⁰.

Diferentemente da colonização portuguesa na África, foi por demais relevante o papel histórico da miscigenação na colonização portuguesa no Brasil, segundo as etnias dominantes: o branco, o índio e o negro. Apesar da diversidade do conceito de raça e a polêmica decorrente do seu estudo sócio-econômico-cultural, o critério do último levantamento ofi-

cial do IBGE foi subdividi-la em: branca, parda, preta, amarela e indígena. Segundo Gilberto Freire, a cultura, a religião e a cozinha negra impregnaram a alma brasileira. “*Todo brasileiro traz na alma, quando não na alma e no corpo, a sombra, ou pelo menos a pinta, do indígena e do negro*”¹. Embora ainda haja discriminação racial no Brasil, a historicidade e atual estratificação social nunca admitiria a segregação ou alienação da população negra, em que pese o atual negativo diferencial sócio-econômico-cultural.

Este trabalho objetiva revisar a eventual influência da variável raça ou diferença étnica no efeito final do medicamento, especialmente na população negra ou afrodescendente (40% da população brasileira). Há evidências científicas de que a população negra da África ou das Américas apresenta respostas diferenciadas a medicamentos utilizados pelo paciente no período peri-anestésico. No entanto, essas discretas diferenças podem modificar a fisiopatologia e o efeito final de medicamentos na população negra: conhecê-las, discutir-las e estudá-las cientificamente é um dos objetivos desta revisão na busca de uma melhor adequação da terapêutica anestesiológica do ponto de vista étnico e técnico.

DOENÇAS MAIS PECULIARES À POPULAÇÃO NEGRA

A hipótese de origem única e africana para a espécie humana explicaria parcialmente o polimorfismo enzimático genético adaptativo. Alelos são capazes de modificar o metabolismo de alguns medicamentos (farmacocinética) com modificação do efeito final¹¹. O conhecimento de doenças mais frequentes na população negra e da eventual toxicidade diferenciada a medicamentos ganha mais importância médica nos Estados onde foi mais constante o tráfico e abuso da mão-de-obra escrava: RJ, BA, MG, PE, SP e RS^{1,2}. Se, por um lado, a menor atividade oxidativa da aldeído desidrogenase torna o negro americano e o índio bastante suscetíveis aos efeitos do álcool, por outro lado, menos colinesterase atípica reduz a incidência de apnéia prolongada após a administração de succinilcolina na população negra e, principalmente, na amarela. Em relação à farmacodinâmica, um bom exemplo é a pouca eficácia dos anti-hipertensivos inibidores da enzima de conversão da angiotensina I (IECA), antagonistas do receptores AT₁ e β-bloqueadores no negro americano, caribenho e brasileiro hipertenso, sobretudo no mais idoso^{14,15}. Modificações neurohumorais provocadas pela seleção natural durante o transporte desumano nos navios negreiros asseguraram a sobrevivência apenas dos negros capazes de reter sódio e água em função dos baixos níveis de renina e do sistema calicreína-bradicinina, facilitando a ação da vasopressina. No negro americano hipertenso, há menor atividade anti-hipertensiva do captopril, losartan ou metoprolol (redutores de renina), inclusive os IECA provocam maior aparecimento de efeitos colaterais, como tosse e angioedema intenso¹⁶.

Algumas doenças degenerativas, carenciais e infecto-contagiosas são ainda mais frequentes na raça negra do ponto de vista estatístico (Quadro I). A análise dos dados coletados revela a complexidade do processo nosológico, bem como a

imbricação de fatores genéticos, clínicos e sócio-econômicos. A fisiopatologia pode estar modificada pela dicotomia hereditariedade (*nature*) e ambiente (*nurture*). Baixa densitometria óssea e maior incidência de osteoporose (fenótipo) no preto idoso pode estar relacionado com a melanina, dificultando a captação da radiação solar, menor ingestão de vitamina D e disfunção paratireoidiana, como também com a redução na ingestão de cálcio pela alta intolerância ao leite e derivados¹⁻³. Elevação plasmática da lipoproteína (a) favorece o aparecimento de aterosclerose e inibe a atividade do plasminogênio, o que facilita o aparecimento de trombose central ou periférica, sobretudo nos negros idosos, obesos, diabéticos e aqueles com baixos níveis de renina¹⁶.

Quadro I - Doenças mais Frequentes nos Negros e Mestiços

Cardiovasculares	Cardiopatias, hipertensão arterial, AVC, disfunção sexual, eclâmpsia
Renais	Disfunção com necessidade de hemodiálise
Respiratórias	Asma, apnéia noturna
Endócrinas e nutricionais	Diabetes tipo II, arteriosclerose
Obstétricas	Pré-eclâmpsia, eclâmpsia e recém-nascido com baixo peso
Cânceres	Próstata, mama, útero (cervical), mieloma múltiplo
Infecções	HIV, tuberculose, sífilis
Cutâneas e osteolocomotoras	Artrite, osteoporose, quelóides
Olho	Glaucoma de ângulo aberto
Sistema nervoso central	Doença mental, alcoolismo, tabagismo

Segundo vários autores:^{1,2-5,10-13,14-21}

Levantamento estatístico dos anos 90 aponta para maior incidência de recém-nascido (RN) de baixo peso (< 2,5 kg) entre mães negras americanas (13%) em relação à americana branca (5%) e até à negra africana (7%)¹⁷⁻¹⁹. Além da variável raça, vários autores incluem como determinantes da gravidez de risco e de baixo peso do concepto, doença cardíaca materna, multiparidade, idade avançada, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), pré-eclâmpsia e, principalmente, o grau de pobreza materna com seus desdobramentos alimentares, educativos e sócio-econômicos.^{20,21}

Doenças infecciosas graves como tuberculose e AIDS (SIDA) têm na sua instalação e manutenção, a participação do fator “miserite” carencial, afetando seu sistema imunológico, bem como falhas constantes na distribuição oficial gratuita de medicamentos aos portadores crônicos. Além dos diversos fatores clínicos e econômicos desfavoráveis, há diferenças “étnicas” no atendimento ao paciente crônico devido a fatores socioculturais e à má qualidade do atendimento médico dispensado, privado e, sobretudo, oficial^{12,13}. Nem todos os obstáculos são *a priori* contornáveis, mas a ética e atitude de bom senso podem contribuir para minimizar os vieses raciais inconscientes e reduzir as disparidades do atendimento médico. Finalmente, urge um programa educativo de melhoria no atendimento de urgência médica ao negro, ao mestiço e outras minorias que sejam portadoras de doenças

degenerativas e infecciosas, ou então, no atendimento anesthesiológico-cirúrgico³.

Segundo Kotchen e Becker, o negro idoso americano e caribenho é quem mais sofre de doença cardíaca, renal e derrame cerebral apesar do progresso no atendimento médico²². No entanto, é difícil generalizar e entender as diferenças populacionais e raciais, pois a abordagem étnica envolve complexas discussões educacionais, culturais, sócio-econômicas e de estilo de vida. A maior fatalidade do ataque cardíaco no negro idoso seria devido não só ao genótipo, mas também ao difícil e lento acesso ao médico ou limitação do plano de saúde. Fatores sócio-econômicos desfavoráveis estão diretamente relacionados com condições de saúde precárias como maior incidência de recém-nascidos de baixo peso da mãe negra. Alinha de pobreza não somente justificaria a maior incidência de doenças e má qualidade de vida do negro, mas também a maior demora no atendimento médico de urgência às vítimas negras do infarto agudo do miocárdio e de derrame cerebral¹³. Deveria ser prioridade dos programas governamentais superar as diferenças nos cuidados à saúde do negro e do mestiço que têm ancestrais europeus e indígenas através de Medicina preventiva e curativa; habitação digna; educação adequada; trabalho honrado e melhoria social.

SISTEMAS ORGÂNICOS, PATOLOGIAS E ATO ANESTÉSICO

I) Sistemas Tegumentar, Ocular e Osteo-Muscular

A melanina, pigmento derivado da tirosina alimentar, é considerada como a melhor proteção da epiderme e derme contra o excessivo calor tropical, protegendo as glândulas sudoríparas contra a radiação UVA e B, pois a sudorese ajuda no equilíbrio térmico. A cútis do negro apresenta menor susceptibilidade ao efeito de substâncias irritantes ou alergia ao látex, comuns nas dermatites de contato do pessoal paramédico^{23,24}.

O excesso de melanina na íris na musculatura radial e circular dificulta a ação de drogas midriáticas, como as antimuscarínicas (atropina) e α -adrenérgicas (fenilefrina e efedrina)^{25,26}. O excesso de pigmentação da íris afeta o sistema trabecular e dificulta a drenagem do humor aquoso, determinando maior incidência de glaucoma (1:8) em relação ao branco (1:50). Além da facilidade de reter sódio e água (baixa renina), o negro ostenta uma maior resposta de regeneração tissular tipo-quelóide pós-trabeculectomia, devido à elevada presença de fatores de crescimento celular (citocinas) para os fibroblastos, o que justificaria o menor êxito na cirurgia corretiva de glaucoma na população negra²⁶⁻²⁸.

Ama e col. detectaram características especiais na musculatura esquelética de negro (mais fibras IIa) em relação a brancos sedentários (mais fibras Ia): a fibra IIa apresenta maior atividade metabólica (40%) por fosforilação oxidativa e glicólise, o que facilitaria a atividade esportiva do negro^{29,30}. Ainda não há estudo definitivo sobre diferença racial sobre incidência de tremores ou atividade dos bloqueadores neuromusculares.

Implicação Anestésica: A melanina é mais uma barreira à difusão epidérmica da mistura eutética de anestésico local tópico, justificando aumento na latência da analgesia tópica na pele negra com a mistura lidocaína e prilocaína a 5%. Cuidado deve ser tomado no uso de drogas que facilitariam a crise de glaucoma, como anti-espasmódicos atropínicos, benzodiazepínicos, anti-histamínicos, nitritos, antidepressivos tricíclicos ou seletivos da serotonina.

II) Diabetes tipo II e Obesidade

Índices de massa corporal, de teor lipídico, de distribuição da gordura visceral representam fatores de risco à saúde nos diversos grupos étnicos³¹. Embora haja dificuldade em se estabelecer metodologia adequada para detectar diferenças étnicas quanto à composição da gordura corporal, foram observadas diferenças metabólicas entre negros e brancos americanos, sobretudo naqueles acima de 50 anos: maior atividade lipolítica da adrenalina (β_3) e maior liberação de heparina pela lipoproteinalipase no branco. No entanto, há consenso de que índices de massa corporal, de distribuição de gordura, e a quantidade real de gordura visceral representam fatores de risco da saúde nos diversos grupos étnicos. Embora não haja diferença na distribuição de gordura em relação às demais raças, foram observadas diferenças metabólicas entre os negros americanos e os brancos caucasóides, sobretudo naqueles acima de 50 anos: maior atividade lipolítica da adrenalina (β_3) e maior liberação de heparina pela lipoproteinalipase³². As seis gerações negras, desde a mudança de uma agricultura de subsistência na África para a vida de escravidão nas Américas, culminaram na mudança dietética marcada pelo excesso de gordura animal. A dieta hipercalórica e preferencialmente gordurosa muito tem contribuído para a predominância de obesidade, arteriosclerose e hipertensão arterial na população negra adulta nos EEUU. O desequilíbrio energético determinante de obesidade e do diabetes tipo II é muito influenciado por fatores sócio-econômicos e não apenas por simples variação étnica/genética³³. Mudança de vida rural para a urbana, várias gerações de casamentos intra-étnicos desde a escravidão e os hábitos alimentares arraigados no negro americano acima de 45 anos, explicaria a maior incidência de diabetes em relação ao branco na mesma faixa etária. Embora não haja diferença racial na sensibilidade à insulina, o negro americano apresenta maior tolerância à glicose do que o africano ou o caucasiano^{33,34}.

Implicação Anestésica: A maior incidência de obesidade e diabetes no negro não muda a conduta anestésica padrão utilizada em portadores de endocrinopatia, diabetes mellitus e obesidade mórbida.

III) Sistema Vascular

A HAS é uma doença poligênica em cuja prevalência participam fatores étnicos, dietéticos e sócio-econômicos. Resposta hemodinâmica anormal e polimórfica aos estímulos estressantes ambientais explica a maior prevalência de HAS de forma mais severa e com propensão a lesões em órgãos-alvo no negro americano^{11,12}. Os estudos genômicos

sobre o polimorfismo dos nucleotídeos apontam para potenciais alvos - *loci* genéticos - relacionados ao diagnóstico de HAS. Na análise cladística de especiação, uma variedade de genes candidatas que podem contribuir na elevação tencional como os sistemas catecolaminérgico, renina-angiotensina-aldosterona e caliceína renais, NO-sintase, canal de sódio, metabolismo lipoprotéico, hormônios e taquicinas^{2,11,12,22,35,36}. Vários fatores funcionam como substâncias fenótipos que intermediam o desenvolvimento patogênico da HAS na microcirculação: ingesta de sal e comida gordurosa; história familiar de hipertensão arterial, diabetes tipo II e obesidade^{36,37}.

Na avaliação étnica da HAS persiste um paradoxo histórico: prevalência de hipertensão arterial entre os negros nas Américas e no Caribe em relação ao nível tencional relativamente baixo dos negros africanos subsaarianos. Na tragédia da escravidão negra, os escravos eram trazidos para as Américas em navios negreiros em condições alimentares de higiene cruéis e desumanas, ou seja, a "pão e água" em porções sujas e pestilentas. A alta mortalidade nos três meses de viagem pelo Atlântico promoveu uma "seleção natural": mais sobreviveram aqueles cujo organismo tinha sido mais competente em reter sódio e água, isto é, com baixo nível de renina! No traslado intercontinental, o "gene africano" forneceu ao escravo melhor condição de termorregulação diante do calor excessivo dos trópicos. Por milhares de gerações, sua maior capacidade de reter água extracelular ao lado da generosa presença epidérmica de melanina protegeu-o da radiação ultravioleta de sol^{3,10,11}. Infelizmente, o polimorfismo da enzima de conversão da angiotensina I passou a influenciar na maior incidência de níveis tencionais elevados nos descendentes negros americanos e caribenhos. Além disso, os africanos escravizados saíram de uma dieta rica em fibras fornecida por uma agricultura equatorial de subsistência para uma alimentação excessivamente gordurosa e hipercalórica, base da maior incidência de obesidade e doenças vasculares arterioscleróticas no miocárdio, cérebro e rins^{2,3,11,13,22,35-37}.

Vários autores atribuem a predominância de fatores orgânicos e genéticos como determinantes da forma mais grave de HAS do idoso negro em relação à população branca. Segundo Dustan, citocinas e outros fatores de crescimento afetariam as fibras do músculo liso com aumento de fibroblastos, favorecendo o aparecimento de tecido tipo-quelóide não retrátil, similar ao que ocorre freqüentemente na cicatrização de lesões da pele negra²⁸. Fatores de crescimento tissular desempenham um fator chave na patogênese de aterosclerose e HAS com alta prevalência de complicações associadas como derrame cerebral e insuficiência renal^{3,10,38}. A atenuada redução noturna da pressão arterial no negro hipertenso contribuiria para hipertrofia cardíaca, hiperefiltração glomerular e retenção de sódio²². Segundo Becker, a sobrevivência da parada cardíaca através de manobras clássicas do ABCD de reanimação cardiorrespiratória seria de 0,8% no negro americano contra 2,6% na população branca³⁶.

Atualmente, existe consenso de que o conjunto de fatores, genéticos e ambientais, eleva o risco de alterações vascula-

res responsáveis por HAS mais grave, derrame cerebral, insuficiência cardíaca e renal. Podem-se destacar fatores permissivos na convivência social da população negra americana: vida urbana tensa induzindo à criminalidade, consumo de drogas e incremento de AIDS; ingesta excessiva de sal com menor excreção renal de sódio (baixo nível de renina); obesidade por abuso de gordura saturada animal, elevando o nível de LDL; "diabesidade" por aumento da resistência à insulina no grande obeso com aumento da gliconeogênese hepática com hiperglicemia (diabetes mellitus tipo II); elevado consumo de álcool e dificuldade de abandonar o tabagismo; insuficiência renal por alteração microvascular e retenção de sódio; menor ingesta de leite por intolerância à lactase, facilitando a osteoporose precoce; nível de pobreza, dificultando a compra de alimentos adequados: peixe, fruta, carne magra, verduras^{3,11,13,19,26}.

O fenótipo vascular favorecendo a HAS mais grave no negro pode ser melhor compreendido através da avaliação farmacológica de substâncias vasoativas na microcirculação. O efeito vasodilatador atenuado do isoproterenol (agonista β_2), sobretudo no negro hipertenso, inclusive com facilitação da vasoconstrição noradrenérgica, fala a favor de polimorfismo racial no receptor adrenérgico β que pode contribuir na fisiopatologia da insuficiência cardíaca³⁹⁻⁴³. Além de mecanismos não adrenérgicos (renina reduzida, hipernatremia, vasopressina etc.), o aumento da reatividade simpática no negro americano contribui para o desenvolvimento da HAS. Observa-se também menor diminuição da pressão arterial do negro (10%) em relação à população branca hipertensa (20%) no uso clínico da clonidina (agonista α_2), ao lado de maior intolerância clínica⁴³. Na população negra normotensa, a atividade vasodilatadora é atenuada na membrana vascular por redução de mecanismos dilatadores envolvendo o AMPc em resposta ao agonista β_2 ^{44,45}. Hiperemia reativa no negro envolve mecanismos complexos através de mediadores como prostaciclina e adenosina na vasodilatação simpática, incluindo a redução do efeito vasodilatador do NO no músculo liso. A reatividade diferenciada ao estresse pode contribuir para diferenças raciais na etiopatogenia, prevalência e complicações da HAS^{46,47}.

Diferente do hipertenso caucasiano, o negro hipertenso com insuficiência cardíaca congestiva apresenta menor resposta ao anti-hipertensivo inibidor da enzima de conversão de angiotensina I (IECA), como captopril e enalapril, antagonistas do receptor AT_1 e β bloqueadores^{13,14,22,47-51}. A diminuição anormal da caliceína urinária no negro hipertenso torna-o mais sensível ao aumento de bradicinina induzido pelo IECA: a diminuição da angiotensina II se acompanha do aumento da bradicinina (menor degradação), o que torna mais freqüente ocorrência de tosse e os episódios de angioedema^{52,53}.

O hipertenso com insuficiência cardíaca de diferentes raças responde favoravelmente à administração do bloqueador α e β como o carvedilol, podendo ser associado ou não a antagonistas de canais lentos de cálcio ou a uma terapêutica diurética^{3,54,55}. O alelo polimorfo T do gen C825T do unidade β_3 da proteína G facilita a excreção renal de Na^+/H^+ em resposta à

manoterapia com diurético benzotiazídico em negros hipertensos com baixo nível de renina^{38,39}. O manejo farmacológico adequado da HAS deve levar em conta as diferenças raciais em sua fisiopatologia. Os benzotiazídicos natriuréticos e antagonistas de canais de cálcio são exemplo de uma boa associação no tratamento de HAS na população negra. Enquanto os diuréticos e os antagonistas de cálcio constituem a primeira linha terapêutica, os bloqueadores β e os IECA são menos efetivos em reduzir os níveis tensionais nos paciente negros com baixo nível de renina^{38,39}.

Implicação Anestésica: Potenciais diferenças raciais na etiopatogenia da HAS e na adequação do tratamento farmacológico acentuam a importância do seu conhecimento farmacológico no sentido de melhorar a abordagem pré-anestésica do paciente hipertenso e manter a sua estabilidade autonômica transoperatória.

IV) Sistema Nervoso Central

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.

Dor aguda, quando analisada pela escala analógica visual no pós-operatório de exodontia do 3º molar, foi menor no branco do que no paciente preto. Também na dor crônica, o paciente preto sofre mais do que o branco, embora demore na procura da ajuda médica^{56,57}. A deficiência da desidrogenase torna o negro mais sensível ao etanol¹⁶. Também o negro mostra dificuldade em largar o vício do cigarro: há aumento na atividade da nicotina pela demora em se eliminar seu metabólito ativo: conitina⁵⁸.

Apesar da maior prevalência de negros esquizofrênicos com sintomatologia positiva em relação à população branca inglesa⁵⁹, o grande diferencial interracial com viés anestesiológico encontra-se nos distúrbios "neurovasculares": a taxa de incidência e acidente vascular cerebral (AVC) no branco idoso americano é menor do que no negro (3ª causa de morte). As diferenças raciais de maior susceptibilidade podem ser inatas pela presença de HAS, diabetes tipo II, obesidade, tabagismo e elevado nível de lipoproteína (a), mas também podem funcionar em conjunto com o estado sócio-econômico desfavorável e a baixa qualidade de vida da população negra idosa. Ao lado da maior propensão ao AVC, o paciente negro é menos sensível ao t-PA (ativador do plasminogênio) no tratamento trombolítico⁶⁰.

Implicação Anestésica: 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 também tratamento agudo ou crônico. O controle medicamentoso hemodinâmico e da crase sangüínea no negro idoso é importante para o êxito do ato anestésico-cirúrgico.

V) Sistema Renal

Evidências ambientais e genéticas - baixa renina e retenção de sal - são fatores determinantes ligados à etnia do negro que justificariam a alta prevalência de falência renal^{3,22,61}. Maior resposta noradrenérgica à nível renal com ausência de queda tensional noturna podem contribuir para o estado de hiperfiltração glomerular: estágio final de disfunção renal no negro hipertenso não tratado corretamente²².

A terapêutica anti-hipertensiva inadequada é o achado mais comum na história clínica do negro nefropata, candidato à transplante renal. A taxa mais alta de rejeição do rim transplantado no receptor negro está mais relacionada à procura tardia do atendimento médico e à não aderência à terapêutica anti-rejeição⁶⁰⁻⁶³.

Implicação Anestésica: O controle laboratorial da função renal e vascular é indispensável para levar a anestesia a bom termo no negro nefropata.

VI) Sistema Respiratório

A asma é mais severa na criança negra, inclusive com aumento de IgE (60U vs 27 da branca) e redução do volume pulmonar (FEV1 75% *versus* 99 da branca), justificando a maior prevalência e severidade. A pior situação econômica não impede que a criança negra cuide-se mais da asma do que a caucasiana, embora faça menor uso de medicação antiinflamatória e necessite mais de hospitalização^{64,65}. Há diferenças raciais em relação ao hábito de fumar, pois os negros têm maior dificuldade de abandonar o tabagismo devido aos níveis mais elevados de conitina (aumento da meia-vida) por redução da depuração, inclusive com aumento nos riscos de doença pulmonar concomitante⁵⁸. A isoenzima CYP2D6 ativa metabólitos rocarcinogênicos no fumo o que pode justificar alta incidência de câncer pulmonar em negros que se comportam como metabolizadores lentos⁶⁶. Bach e col. também detectaram na população negra maior incidência de grave câncer pulmonar *small cells* sem que tenham se decidido a submeter-se à cirurgia pulmonar precoce⁶⁶.

Implicação Anestésica: Na medida do possível, devem-se afastar medicamentos anestésicos e adjuvantes da criança negra asmática que sejam potencialmente liberadores de histamina, como penicilina, atracúrio, mivacúrio, d-tubocurarina, dextran, AAS, diclofenaco, protamina, entre outros.

VII - Polimorfismo Enzimático

A escolha de uma droga pode ser influenciada pelo estado genético do paciente, pois a variação de gens específicos pode tornar uma droga mais ou menos efetiva ou tóxica. Na década de 50, o polimorfismo da N-acetiltransferase responsável pelo aparecimento precoce ou tardio de polineurite no uso do tuberculostático -isoniazida- mostrou uma fascinante distribuição global: populações próximas ao Equador eram acetiladoras lentas (brancos e negros) e o maior percentual de acetilador rápido foi encontrado entre Esquimós⁸. A variabilidade nos parâmetros farmacocinéticos relacionados a metabolismo enzimático (constante de Michaelis e a taxa de eliminação) ou o polimorfismo de receptor (farmacodinâmica) são determinantes da duração e intensidade de efeito de

uma droga⁷⁻⁹. Assim, a maior toxicidade dos IECA (enalapril, captopril, enalapril etc.) no hipertenso negro pode ser decorrente de menor nível de renina e aumento de bradicinina ao lado de um metabolismo mais pobre^{7,8,37,38}:

1. Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é essencial para reações de redução que mantêm a integridade da membrana da hemácia. Sua deficiência representa a mais comum enzimopatia que afeta milhões de negros (10%). A ingestão de drogas oxidantes (cloroquina, primaquina, sulfonamidas, ácido acetil-salicílico, probenecide, nitrofuranos e vitamina K) aumenta o risco de sua principal complicação clínica: anemia hemolítica^{2,67-70}.
2. Deficiência da desidrogenase NADH-dependente aumenta a sensibilidade ao álcool na população amarela, negra e descendentes, exagerando a ressaca aldeídica⁷⁰.
3. Potencial aumento da hepatotoxicidade do paracetamol pode ser decorrente de menor metabolismo (ligação a glicuronídeo, sulfatação) do paracetamol no negro. A eliminação de seu conjugado mercaptohipúrico é maior no branco (9,3%) do que na população negra (4,2%)^{71,77}.
4. A superfamília das isoenzimas do citocromo P450 é constituída de 14 famílias e as 20 subfamílias de hemoproteínas que catalisam metabolismo oxidativo - fase I - de xenobióticos (drogas, solventes, corantes e poluentes) e substâncias endógenas (esteróides, prostaglandinas, monoaminas e retinóides) no *Homo sapiens*⁷²⁻⁷⁷. 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 indutores ou inibidores enzimáticos. O polimorfismo genético divide a população em metabolizadores lentos ou pobres (homozigotos autossomal recessivos) e rápidos ou intensivos (alelo homozigoto ou heterozigoto dominante):

4.1. Isoenzima CYP2D6 (cromossomo 22) - Negros americanos, alguns brancos (7%) e raros asiáticos (< 1%) são metabolizadores lentos, o que implica diferentes concentrações e respostas em relação opióides, tramadol, bloqueadores β , antidepressivos tricíclicos e seletivos, neuroléptico, ondansetron e antidiarréicos (flecainide, encainide, esparteina e lidocaína). Redução do metabolismo do alelo CYP2D6 no negro pode representar um risco adicional no uso destes medicamentos nas doses habituais na pré-anestesia por aumento do cardiodepressão β -bloqueador (propranolol, metoprolol, esmolol etc.), do efeito atropínico e arritmogênico de antidepressivos tricíclicos ou seletivos (imipramina, desipramina, fluoxetina etc.). Por outro lado, a codeína (prodroga) teria menor efeito analgésico na população negra em função da sua lenta demetilação na isoenzima CYP2D6 para morfina (sua forma ativa) Esta isoenzima não é facilmente induzível por agentes farmacológicos (rifampicina? dexametasona?),

mas pode ser inibida no uso concomitante de drogas como cimetidina, cocaína, amiodarona, haloperidol, metadona, ritonavir, moclobemida, celecoxib e quini-dina. Estes inibidores enzimáticos tornam o usuário um metabolizador lento, sobretudo na raça negra com evidente aumento de toxicidade dos agentes farmacológicos que são substratos da isoenzima ou, ainda, neutralizariam a codeína no tratamento da dor⁷².

- 4.2. Isoenzima CYP2C19 (cromossomo 10) - Asiáticos (20% - 30%), brancos (2% - 5%), negros americanos (19%) e africanos (8%) são metabolizadores lentos de benzodiazepínicos, antiepilépticos, omeprazol, antidepressivos tricíclicos e seletivos. Alguns são indutores enzimáticos: rifampicina e norentindrone. Inibidores enzimáticos da 2C19: cimetidina, cetocozazol, indometacina, fluoxetina, omeprazol. O uso concomitante de inibidores enzimáticos na população com genótipo normal determina a necessidade de reduzir dose hipnótica de benzodiazepínico para minimizar a toxicidade, ao contrário do que ocorreria no uso concomitante do indutor⁷².

Implicação Anestésica: Em pacientes com baixa taxa oxidativa hepática em isoenzimas do citocromo P450 é indispensável o uso cauteloso de inibidores enzimáticos como a cimetidina (antihistaminíco H₂).

CONCLUSÃO

Há diferenças raciais na incidência e prognósticos de coronariopatias, AVC, diabetes, HAS, nefropatias e dependência química que podem estar relacionados à herança de alelos recessivos ou dominantes, mas também relacionadas a fatores sócio-econômicos que podem afetar o bom andamento do ato anestésico^{3,4,12,28,58-60}. O médico pode contribuir para minimizar eventuais disparidades no atendimento hospitalar do paciente negro e também adquirir o conhecimento técnico sobre farmacogenética que permita tratamento mais adequado e atualizado frente ao viés da diferença racial^{12,28,68}. A prática terapêutica mostra diferenças raciais e étnicas nas respostas a vários fármacos, refletindo diferenças genéticas, ambientais, culturais e dietéticas na patogenia de várias doenças (Quadro I). No quadro II, modificações ligadas a alelos recessivos e dominantes demonstram a existência de diferenças raciais em relação ao efeito de vários medicamentos anestésicos e seus adjuvantes cuja padronização nosológica é importante na estabilidade hemodinâmica da anestesia na população negra. As diferenças genéticas entre grupos étnicos podem refletir diferenças na distribuição e na frequência de traços polimórficos de receptores farmacológicos ou das enzimas que ajudam (indutoras) ou dificultam (inibidoras) o metabolismo⁷⁷. Diferenças étnicas apontam para a necessidade de revalidação dos processos de seleção de voluntários para testes farmacológicos nas várias fases do desenvolvimento de drogas anestésicas ou adjuvantes, como também na análise de dados demográficos da pesquisa pré-clínica e clínica. Faz-se necessário testar outros gru-

pos populacionais e não apenas grupos predominantemente brancos da Europa e das Américas em função da comprovada variação étnica em relação ao efeito farmacológico. O desenvolvimento de várias drogas potencialmente efetivas em outras populações pode ter sido abandonado em função do traço genético com baixa taxa de responsividade, ou então, por aparecimento de muitos efeitos indesejáveis ainda nos primeiros estágios do estudos farmacológicos em determinado grupo étnico.

Quadro II - Diferenças Medicamentosas no Negro

Anestésico venoso	Propofol e remifentanil - maior potência hipnótica e mais lento despertar
Anestésico local	EMLA - maior tempo de latência e menor efeito analgésico
Analgésico	Paracetamol - maior toxicidade hepática; Codeína - menor atividade analgésica
Agentes de atividade no SNA	Antimuscarínico (atropina, tropicamida) - menor midríase β ₂ -agonista - menor ação vasodilatadora na musculatura
Anti-hipertensivo	Ineficazes = inibidor da ECA (captopril, enalapril, lisinopril) Antagonista do receptor da angiotensina AT1 (losartam, salvartam) β-bloqueador (propranolol, metoprolol, pindolol), clonidina Escolha adequada = hidralazina, antagonista de cálcio (nifedipina, netrendipina, nimodipina), carvedilol, benzotiazídico (diurético), isosorbide
Antitrombóticos	Tpa - menor atividade em inibir plasminogênio

Segundo vários autores: 3,6,11,13,14,26,38,40-42,48-51,55,60,69,70

Não se deve considerar o incremento da farmacogenética como uma catástrofe, mas como um passo imprescindível na instituição de uma terapêutica individualizada, realçando os benefícios e minimizando a sua toxicidade em função de determinantes genéticos relacionados a diferenças raciais. Certos grupos de alelos podem refletir uma origem geográfica em relação à susceptibilidade à doença, tipo de sangue, cor de pele e também manifestações fenotípicas farmacológicas. Finalmente, no atendimento humanizado do paciente cirúrgico, o fenótipo - cor da pele - deverá apenas servir para orientação de melhoria técnica no atendimento anestésico-cirúrgico, pois, sendo historicamente descendentes diretos do *Homo sapiens sapiens*, todos fazemos parte da grande raça humana.

Anesthesia in the Afro-American Population

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

INTRODUCTION

An ethnic or population group is the result of a blend of physical (color, shape of the face, enzymatic polymorphism, etc.)

Revista Brasileira de Anestesiologia
Vol. 53, Nº 3, Maio - Junho, 2003

and cultural (language, diet, religion, folklore, geographic origin, etc.) factors, all important to preserve health and social relationships. Although defined as "the group of individuals descending from a people with similar body characteristics transmitted by heritage, but who differ in gene frequency", the existence of **pure human races** is still ethnically controversial¹⁻³. After 400 years of slavery, social disaggregation, geographic dispersion and miscegenation, there are no longer alleles to define black Brazilian, Caribbean and American populations as a pure race¹⁻⁵.

The prevalence of certain alleles related to genetic hemoglobin mutations has been advantageous to Equatorial Africa blacks because hemoglobinopathy would have favored heterozygotes with sickle cell anemia genes (sickle cell anemia) - Ss - at the expenses of more anemic homozygote blacks - ss - with higher mortality by severe malaria. This "anti-malaria" phenotype was spread throughout Americas with slavery and migration movements. Unfortunately, the prevalence of sickle cell anemia in Brazilian heterozygote blacks (10%) may impair the diagnosis of surgical acute abdomen after severe abdominal pain, or may help the appearance of peripheral thromboembolytic phenomena of opportunistic infectious-contagious diseases such as viral hepatitis and streptococcal bronchopneumonia^{1,2-5}. On the other hand, some afro-descendants may have hemolysis crisis during the ingestion of anti-malaria drugs, sulfas, probenecid or vitamin C (anti-oxidants) as a function of glucose-6-phosphate-dehydrogenase enzyme deficiency, which is essential for the maturation of red cells membrane^{2,5-8}.

Currently, migration interchanges have been intensive and populations isolation increasingly short-lasting. The frequency of several genes establishing limits among relatively homogeneous populations favors more a single human race with subtle phenotypic differences. This genetic similarity was detected by the Human Genome Project in the three root-races in which more than 99% of DNA pairs have their genetic load common to all primates^{2,8-10}. *Homo sapiens* adaptive biological identity is filogenetically represented by 40 to 60 thousand years of intercontinental journeys after the last glaciation. Mutations have followed all African gene expansion route, be it through the secular transequatorial migration to the Old World or to the Americas, be it during the 300 years of the American black slavery tragedy^{11,12}. In Brazil, the regular traffic of 4 million African blacks, especially Sudanese (iorubas, malese) and Bantos (zulus, sualis, kikuios) was authorized by the Portuguese Crown in 1559 and officially banned by the law Eusébio de Queirós (1850). Our country, however, was the last American country to abolish slavery (Aurea Law, May 13, 1888).

AFRICAN GENE TRANSFER AND BRAZILIAN MISCIGENATION

According to Darwin's theory, we all descend from the first live being presenting signs of dorsal spine during the most explosive era in life - Paleozoic - more than 500 million years ago (Cambrian period). Fossil excavations in equatorial Africa

(Ethiopia), and compared anatomic and molecular evolution studies have proven the presence of African Simians and Hominids 6 million years before the appearance of *Homo Sapiens* in the Cenozoic era. *Homo* gender adaptative mutations and evolution took 3 million years (*Ardipithecus* → *Australopithecus*), but 3 thousand millennia were still needed for the permanent domination of the *sapiens sapiens* species (*habilis* → *erectus*)².

Ice retreat from Mediterranean regions to the Arctic as a function of post-glaciation global heating, has allowed climatic (seasons and planet warming), geographic (abundance of rivers and vegetation), geological (soil fertility) and food (abundance of game) conditions which became nature powers favoring *Homo Sapiens* migration during the Pleistocene, initially to Asia and then to Europe. The intercontinental genic journey of the African DNA started in the recent quaternary period (Cenozoic era). Feeding cycles have forced the following of migrating animals and the commitment to this vital journey in search for higher animal protein support, which allowed for the new mandatory environmental adaptation through genotypic mutations and evolution of the new environment^{2,11}. Some adaptative processes are still visible among Caucasoids, Negroids and Mongoloids, such as the higher stature of current young population as compared to their parents in only one decade. A higher melanin production as a function of a diet rich in tyrosine, precursor of melanin (in meat and viscera) would have allowed African *Homo Sapiens* to cope with the exaggerated tropical heat because the skin pigment protected them from ultraviolet radiation (UVA and B) and would help sweating; the lower body surface of the pigmies would help their body cooling^{1,2}. During adaptation to cold weather, the decrease in tegument melanin allowed for a higher transcutaneous penetration of sun radiation and vitamin D metabolism, essential for bone elongation to increase height. Arctic inhabitants have protected their eyes from the bright snow reflex by increasing the epicanthic plica, while their small nose would be less prone to freezing by excessive cold. The millenary contact of whites with cattle milk would justify their decreased intolerance to milk by lactase deficiency (4%), as opposed to African Bantos (89%)².

Migrating *Homo Sapiens* had to supply higher caloric needs for higher body growth, sexual selection to preserve species, and increase immune defenses against seasonal changes. After a millenary natural selection, Negroid African DNA reaching Europe becomes Caucasoid; in the migration to the West, crossing Asian steppes and mountains, Mongoloid genetic heritage has even reached the Americas, possibly through the crossing of the Behring strait. Thumb ability, binocular vision, imagination and language were critical for the end of a nomad hunting, fishing and fruit picking life. More than 10 thousand years ago, in Mesopotamia, grain agriculture and domestic animal breeding was started, as well as the use of written words to transmit to future generations knowledge accumulated as from living experiences in their natural *habitat* and related to religious, humanistic and technological culture. The first Brazilian *Homo sapiens sapiens* colonization appeared 12 thousand years ago in São Raimundo

Nonato (PI), Lagoa Santa (MG) and Paranapanema (SP); most important monotheist religions appeared only 3.5 thousand years ago: Judaism, Taoism and Budism².

According to Gilberto Freyre, the racial miscegenation of the colonial period has peaked during the African and Indian slavery period (see Casa Grande e Senzala), and has acted as the equalizing element, as shown by the current predominance of mestizos (mulattos) in Brazilian race composition: "By hybridization, Portuguese have multiplied into a vigorous and ductile mixed population, more adaptable than them to tropical weather"¹. Unfortunately, former slaves had not the same stimulations and financings given to European migrants during the Empire and the Old Republic, what has contributed to their social marginalization. Brazilian black population is still the poorest, more illiterate, more unemployed, more "landless", more "homeless" and the least graduated as a function of racial discrimination or lack of government encouragement policies still in the 21st Century. In addition to socio-economic differences, the official racial and ethnic scenario in Brazil is still lagging behind in terms of black and mestizos health care.

ARE THERE RACIAL DIFFERENCES?

In nature, races come from the same species with some characteristics and adapted to different environments, but which would seldom miscigenate. According to Gilberto Freyre, crossing and miscigenation between the dominant Portuguese, and Indians and slaves (*caboclos*, *mulattos*, *mamelucos*, *cafusos*, etc.) has predominated in Brazilian demographic dynamics, resulting in a social plasticity uncommon to other European colonizers¹. Current Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) data point to the "whitening" of Brazilian population as compared to the colonization period, due to the blend of genes during crossing with the colonizer. Unfortunately, the "well-known happy and expansive social character of the Brazilian mulatto" was not followed by the decrease in the secular socio-economic inequality as compared to whites¹.

Race is a demographic variable with potential to change the outcome of a drug (idiosyncrasy)⁶⁻⁸. All variables determining anesthetic drugs and adjuvants outcome are directly related to the clinical pharmacology tetrad: **Physician, Drug, Patient** and **Environment**. This multifactorial aspect explains "common" differences in drug outcome, in spite of the criterious use of doses determined in pharmacological publications. As a function of the normal statistical curve (Gauss), this therapeutic variability is apparent when determining effective doses (ED) as a function of the minority presence of hypoergic patients less susceptible to drugs, and of hyperergic patients in whom higher efficacy may be followed by more side-effects⁶. From the adaptative animal life change from marine to terrestrial 400 million years ago (Silurian) to date, the ethnic factor has determined pharmacological idiosyncrasy. The dominance of the hominid Primate on the Earth (Pleistocene) as its major predator during the last 60 thousand centuries, was partly due to decisive non peri-

odic and chaotic biological functions, especially their exclusive power of imagination. The existence of racial differences among geographically dominant populations: yellow (Mongoloid), white (Caucasoid) and black (Negroid) cannot be only restricted to the color of the skin (phenotype) or to socio-economic-cultural differences. Subtle internal tissue adaptations (genotype) such as enzymes, membranes, ionics channels and receptors may be directly related to biochemical, biophysical and physiological changes that would modify drugs kinetics and pharmacodynamics with potential change in the final outcome (phenotype)²⁻⁶. Although the color of the skin should not be a source of racial segregation or discrimination during peoples social living, it is also true that skin may be indicative of the heritage of a genetic predisposition able to anticipate potential changes in anesthetic agents or adjuvants outcome and not only impair the diffusion of the anesthetic cream (EMLA) in its epidermal application. Everyone is aware that patients respond differently and individually to the standard dose used as a reference: toxic effects may predominate in some patients or even lack of effects in others³⁻⁶. Drug individualization is still the major goal to be pursued by pharmacogenetics, by modern therapy and by Anesthesiology.

In classical pharmacology, in addition to the racial or population factor, several patient-related demographic, physiological and pathological factors may provenly change anesthetics and adjuvants potency or toxicity. Some examples are classic: older age *versus* deeper anesthesia; female gender *versus* higher benzodiazepine hypnotic effects; pregnancy *versus* more spinal anesthesia toxicity; obesity *versus* risk for opioid overdose; higher stature *versus* epidural anesthesia level; heart, lung, kidney and liver diseases *versus* vasoactive drugs pharmacokinetics and pharmacodynamics; economic status *versus* anesthetic monitoring quality. The intervenient ethnic variable, be it race or just a geographically determined population, has been object of several studies as a function of its potential ability to influence the effect of several drugs. These may be pharmacokinetic changes (metabolism, fluid content, type of muscle, enzyme polymorphism etc.) or pharmacodynamic changes (tissue modifications, neuro-humoral quality, hemodynamic balance, melanin content etc.). It is mandatory to control such changes because pharmacogenetics states that standard doses should act only as a reference point in the optimization of the intended effect and in the minimization of related side-effects⁶⁻¹⁰.

Differently from the Portuguese colonization in Africa, the historical role of miscigenation in Brazilian Portuguese colonization was highly relevant, according to dominating ethnic groups: whites, Indians and blacks. In spite of the diversity in the race concept and the controversy of its socio-economic-cultural study, the criteria of the most recent IBGE census was to subdivide it in: white, mestizo, black, yellow and Indian. According to Gilberto Freyre, black culture religion and cuisine have impregnated Brazilian soul. "*Every Brazilian has in soul, if not in soul and body, the shadow or at least the freckle of Indians and blacks*"¹. Although there is still racial

discrimination in Brazil, historicity and current social stratification would never admit black population segregation or alienation, in spite of the current negative socio-economic-cultural differential.

This paper aimed at reviewing a possible influence of race or ethnic difference in drugs outcome, especially in the black or Afro-descendant population (40% of Brazilian population). There are scientific evidences that black African or American populations have differentiated responses to anesthetic drugs. These mild differences, however, may change drug pathophysiology and outcome in the black population. Understand them, discuss them and scientifically study them is one objective of this review in the search for a better anesthetic medication fit from the ethnic and technical point of view.

MORE PECULIAR DISEASES TO THE BLACK POPULATION

The hypothesis of a single and African origin of the human species would partially explain adaptative genetic enzymatic polymorphism. Alleles are able to modify the metabolism of some drugs (pharmacokinetics) affecting their outcome¹¹. The understanding of more common diseases in the black population and of the possible differentiated toxicity to drugs is gaining more medical importance in the states where slave labor traffic and abuse were more constant: RJ, BA, MG, PE, SP and RS^{1,2}. If on one side the lower oxidative activity of aldehyde dehydrogenase makes American blacks and Indians highly susceptible to alcohol, on the other, less atypical cholinesterase decreases the incidence of prolonged apnea after succinylcholine in blacks and, especially, in the yellow population. As to pharmacodynamics, a good example is the poor efficacy of anti-hypertensive ACE inhibitors, AT₁ receptor antagonists and β -blockers in hypertensive American, Caribbean and Brazilian blacks, especially the elderly^{14,15}. Neurohumoral changes caused by natural selection during inhuman transportation in slave ships have assured the survival only of blacks able to retain sodium and water as a function of low renin and kallikrein-bradykinin levels. In hypertensive American blacks, the lower anti-hypertensive activity of captopril, losartan or metoprolol (renin reducers), including ACE inhibitors, leads to more side-effects such as intensive cough and angioedema¹⁶.

Some degenerative, poverty-related and infectious-contagious diseases are statistically more common among blacks (Chart I). Data analysis reveals the complexity of the nosological process as well as the involvement of genetic, clinical and socio-economic factors. Pathophysiology may be changed by the nature-nurture dichotomy. Low bone densitometry and higher incidence of osteoporosis (phenotype) in elderly blacks may be related to melanin impairing sun radiation uptake, to less vitamin D ingestion and to parathyroid dysfunction, as well as decreased calcium ingestion due to high intolerance to milk and dairy products¹⁻³. Lisoprotein (a) plasma increase favors the appearance of arteriosclerosis and inhibits plasminogen activity thus helping

the appearance of central or peripheral thrombosis, especially in elderly, obese and diabetic blacks, and those with low renin levels¹⁶.

Chart I - Most Frequent Diseases among Blacks and Mestizos

Cardiovascular	Cardiomyopathies, arterial hypertension, stroke, sexual dysfunction, eclampsia
Renal	Dysfunction needing hemodialysis
Respiratory	Asthma, sleep apnea
Endocrine and nutritional	Diabetes type II, arteriosclerosis
Obstetrics	Pre-eclampsia, eclampsia and low weight neonates
Cancers	Prostate, breast, uterus (cervical), multiple myeloma
Infections	HIV, tuberculosis, syphilis
Skin and osteolocomotor	Arthritis, osteoporosis, keloids
Eye	Open angle glaucoma
Central nervous system	Mental disease, alcoholism, smoking

According to several authors:^{1,2,5,10-13,14-21}

A statistical survey in the 1990s has pointed to a high incidence of low weight neonates (< 2.5 kg) among black American mothers (13%) as compared to white Americans (5%) and even African blacks (7%)¹⁷⁻¹⁹. In addition to race, several authors include as determinants for high risk pregnancy and low weight neonates maternal heart disease, multiparity, advanced age, smoking, systemic arterial hypertension (SAH), pre-eclampsia and, especially the level of maternal poverty with its feeding, education and socio-economic unfoldings^{20,21}.

Severe infectious diseases, such as tuberculosis and AIDS have in their installation and maintenance the participation of the poverty factor affecting the immune system, as well as constant failures in the free distribution of drugs to chronic patients. In addition to several unfavorable clinical and economic factors, there are "ethnic" differences in the treatment of chronic patients due to socio-cultural factors and poor medical care quality, be it private or official^{12,13}. Not all obstacles are *a priori* overcome, but ethics and common-sense may contribute to minimize unconscious racial bias and decrease medical care differences. Finally, there is an urgent need for an educational program to improve medical urgency care for blacks, mestizos and other minorities with degenerative or infectious diseases and also during anesthetic-surgical procedures³.

According to Kotchen and Becker, elderly American and Caribbean blacks suffer the most from heart, kidney diseases and stroke in spite of medical care progress²². However, it is difficult to generalize and understand population and racial differences because the ethnic approach involves complex educational, cultural, socio-economic and life-style discussions. The higher heart attack mortality rate among elderly blacks would be due not only to the genotype but also to the difficult and slow access to physicians and Medicare limitations. Unfavorable socio-economic factors are directly related to poor health status, such as higher incidence of low

weight neonates among black mothers. Poverty would not only justify a higher incidence of diseases and poor quality of life of blacks, but also a longer delay in the urgency treatment of acute myocardial infarction and stroke black victims¹³. Government programs should prioritize overcoming differences in health care of blacks and mestizos, who have European and Indian ancestries, through preventive and curative Medicine; respectable housing; adequate education; dignified work and social improvement.

ORGANIC SYSTEMS, PATHOLOGIES AND ANESTHESIA

I) Tegumentar, Ocular and Osteo-Muscular Systems

Melanin, pigment derived from food tyrosine, is considered the best epidermal and dermal protection against excessive tropical heat, protecting sweat glands against UVA and B radiation, because sweating helps thermal re-balance. The black skin is less susceptible to irritating substances or latex allergy, common in contact dermatitis of paramedical teams^{23,24}.

Excessive melanin in the iris, radial and circular muscles impairs the action of mydriatic drugs such as antimuscarinic (atropine) and α -adrenergic (fenylephrine and ephedrine) drugs^{25,26}. Excessive iris pigmentation affects the trabecular system and impairs aqueous humor drainage leading to a higher incidence of glaucoma (1:8) as compared to whites (1:50). In addition to the easiness in retaining sodium and water (low renin), blacks have also a higher keloid-type tissue regeneration post-trabeculectomy, due to the presence of high amounts of cell growth factors (cytokines) for fibroblasts, which would justify the lower success rate of glaucoma correction surgeries among blacks²⁶⁻²⁸.

Ama et al. have detected special features in blacks skeletal muscles (more Ila fibers) as compared to sedentary whites (more Ia fibers). Ila fibers have more metabolic activity (40%) by oxidative phosphorylation and glycolysis, which would favor blacks' sports activities^{29,30}. There is still no final racial study about the incidence of shivering after neuromuscular blockers.

Anesthetic Implications: Melanin is a barrier to epidermal diffusion of the euthetic mixture of topical anesthetics, justifying the longer topical analgesia onset on black skin with 5% lidocaine and prilocaine. Care must be taken with the use of drugs favoring glaucoma crises, such as atropine anti-spasmodic, benzodiazepines, anti-histamines, nitrites, tricyclic or serotonin selective antidepressants.

II) Diabetes type II and Obesity

Body mass, fat content and visceral fat distribution indices are risk factors for the health of several ethnic groups³¹. Although there are difficulties in developing an adequate methodology to detect ethnic differences in body fat composition, metabolic differences were observed between American whites and blacks, especially in those above 50 years of age: more epinephrine lipolytic activity (β_3) and higher heparin release by lipoprotein lipase among whites. However there is a

consensus that body mass, fat distribution and actual visceral fat indices are risk factors for several ethnic groups. Although there is no difference in fat distribution as compared to other races, metabolic differences were observed between American blacks and Caucasoid whites, especially those above 50 years of age: more epinephrine lipolytic activity (β_3) and higher heparin release by lipoprotein lipase³². The six black generations, since changing from a subsistence agriculture in Africa to slavery in America, ended up in a dietary change marked by excessive animal fat. Hypercaloric and preferably fatty diets have contributed a lot for the predominance of obesity, arteriosclerosis and arterial hypertension in adult blacks in the USA. Energy unbalance determining obesity and diabetes type II is highly influenced by socio-economic factors and not only by mere ethnic/genetic variation³³.

The move from the country to cities, several generations of intra-ethnic marriages since slavery, and dietary habits deeply rooted in American blacks above 45 years of age would explain a higher incidence of diabetes as compared to whites with the same age. Although there are no racial differences in insulin sensitivity, American blacks are more tolerant to glucose than Africans or Caucasians^{33,34}.

Anesthetic Implication: The higher incidence of obesity and diabetes among blacks does not change the standard anesthetic technique to be used in endocrinopathy, diabetes mellitus and morbidly obese patients.

III) Vascular System

SAH is a polygenic disease and its prevalence depends on ethnic, dietary and socio-economic factors. Abnormal and polymorphic hemodynamic response to environmental stressing stimulations explains a higher prevalence of more severe SAH with potential to target-organs injuries among American blacks^{11,12}. Genomic studies about nucleotide polymorphisms point to potential targets - genetic loci - related to the diagnosis of SAH. The speciation cladgenic analysis has identified several candidate genes which may contribute to pressure increase, such as catecholaminergic, renin-angiotensin-aldosterone systems and renal kallikrein, NO-synthase, sodium channels, lipoprotein metabolism, hormones and tachyquinines^{2,11,12,22,35,36}. Several factors act as substantial phenotypes intermediating SAH pathogenic development in microcirculation: salt and fatty food ingestion; family history of arterial hypertension, diabetes type II and obesity^{36,37}.

There is a historical paradox in the SAH ethnic evaluation: the prevalence of arterial hypertension among American and Caribbean blacks as compared to relatively low pressure values of African and Sub-Saharan blacks. During the black slavery tragedy, slaves were taken to the Americas in Slave ships in cruel and inhuman diet and hygiene conditions, that is, on "Bread and water" in dirty and pestilent stowages. The high mortality rate during the 3-month sailing through the Atlantic ocean has promoted a "natural selection": survivors were those more competent to retain sodium and water, that is with low renin levels! During intercontinental transfer, the "African

gene" had provided slaves with better thermoregulation conditions to face excessive tropical heat. For thousands of generations, their best ability to retain extracellular water together with the kind presence of melanin, has protected them from UV radiation^{3,10,11}. Unfortunately, the polymorphism of angiotensin I converting enzyme started to influence a higher incidence of high pressure levels in American and Caribbean blacks descendants. In addition, African slaves moved from a diet rich in fibers supplied by an equatorial subsistence agriculture to an excessively fatty and hypercaloric diet, basis for a higher incidence of obesity and vascular arteriosclerotic diseases in the myocardium, brain and kidneys^{2,3,11,13,22,35-37}. Several authors consider the predominance of organic and genetic factors as determinants of the most severe systemic arterial hypertension in elderly blacks as compared to whites. According to Dustan, cytokines and other growth factors would affect smooth muscle fibers and increase fibroblasts, favoring the appearance of non-retractile keloid-type tissue, similar to what commonly happens in the healing of black skin²⁸. Tissue growth factors play a key role in arteriosclerosis and SAH pathogenesis with a high prevalence of associated complications, such as stroke and renal failure^{3,10,38}. The mild night blood pressure decrease among hypertensive blacks would contribute to heart hypertrophy, glomerular filtration and sodium retention²². According to Becker, cardiac arrest survival through classic ABCD cardiopulmonary resuscitation maneuvers would be 0.8% for American blacks against 2.6% for the whites³⁶.

Currently there is a consensus that the association of genetic and environmental factors increases the risk for vascular changes responsible for more severe SAH, stroke, heart and renal failure. One may stress permissive factors in the social living of American black population: stressing urban life due to criminality, drug abuse and increased incidence of AIDS; excessive salt ingestion with less renal sodium excretion (low renin level); obesity by animal saturated fat abuse increasing LDL; "diabesity" by increased resistance to insulin in tall obese people with increase in liver glucogenesis with hyperglycemia (diabetes mellitus type II); high alcohol consumption and difficulty to quit smoking; renal failure by microvascular changes and sodium retention; less milk ingestion due to lactase intolerance, helping early arteriosclerosis; poverty level, making difficult the purchase of adequate food: fish, fruit, lean meat, vegetables^{3,11,13,19,26}.

The vascular phenotype favoring more severe SAH in blacks may be better understood through the pharmacological evaluation of vasoactive substances in the microcirculation. The attenuated vasodilating effect of isoproterenol (β_2 -agonist), especially in hypertensive blacks, helping noradrenergic vasoconstriction, favors the presence of a racial polymorphism in the β -adrenergic receptor which may contribute to heart failure pathophysiology³⁹⁻⁴³. In addition to non-adrenergic mechanisms (decreased renin, hypernatremia, vasopressin etc.), the increased American black sympathetic reactivity contributes for the development of SAH. Milder pressure decrease is also observed in blacks (10%) as compared to hypertensive whites (20%) with the

clinical use of clonidine (α_2 -agonist), together with higher clinical intolerance⁴³.

In normotensive blacks, vasodilating activity is attenuated in the vascular membrane by decreasing dilating mechanisms involving cAMP in response to β_2 -agonists^{44,45}. Reactive hyperemia in blacks involves complex mechanisms through mediators such as prostacyclin and adenosine in sympathetic vasodilation, including a decreased vasodilating effect in smooth muscles of NO. Differentiated reactivity to stress may contribute to racial differences in SAH ethiopathogeny, prevalence and complications^{46,47}.

Differently from hypertensive Caucasians, hypertensive blacks with congestive heart failure show a poorer response to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as captopril and enalapril, AT₁ receptor antagonists and β -blockers^{13,14,22,47-51}. Abnormal urinary kallikreine decrease in hypertensive blacks makes them more sensitive to ACE inhibitors-induced increase in bradyquinine: decreased angiotensin II is followed by bradyquinine increase (less degradation), making more frequent the presence of cough and angioedema^{52,53}.

Hypertensive patients of different races with heart failure respond favorably to α and β -blockers, such as carvedilol, associated or not to slow calcium channel antagonists or to diuretic therapy^{2,54,55}. Polymorphous allele T of gene C825T of protein G β_3 unit helps renal Na⁺/H⁺ excretion in response to manotherapy with benzotiazidic diuretics in hypertensive blacks with low renin levels^{38,39}. Adequate SAH pharmacological management should take into account racial differences in its pathophysiology. Natriuretic benzothiazides and calcium channel antagonists are examples of a positive association in the treatment of SAH among blacks. While diuretics and calcium antagonists are the first therapeutic line, β -blockers and ACE inhibitors are less effective in decreasing blood pressure in black patients with low renin levels^{38,39}.

Anesthetic Implication: Potential racial differences in SAH ethiopathogeny and in the adequacy of pharmacological treatment reinforce the importance of their pharmacological understanding to improve preanesthetic approaches for hypertensive patients and maintain their perioperative autonomic stability.

IV) Central Nervous System

By monitoring anesthetic depth via BIS, Ortolani et al. have detected racial differences in intravenous remifentanil associated to propofol: higher sensitivity and slower recovery among blacks. After infusion, blacks took 16 minutes to open their eyes and 14 minutes to respond to verbal commands, versus 10 and 9 minutes among whites, respectively⁵⁵. Acute pain evaluated by visual analog scale after third molar tooth extraction was less severe in whites as compared to blacks. Black patients suffer more from chronic pain as compared to whites although taking longer to look for medical care^{56,57}. Dehydrogenase deficiency makes blacks more sensitive to ethanol¹⁶. It is also difficult for blacks to quit smoking: there is an increase in nicotine activity for the delay in excreting its active metabolite: conitine⁵⁸.

Although the higher prevalence of schizophrenic blacks with positive symptoms as compared to the white British population⁵⁹, major inter-racial differential with anesthesiologic bias is found in "neurovascular" disorders: the incidence of stroke among elderly white Americans is lower than among blacks (3rd cause of death). Racial differences with more susceptibility may be innate by the presence of SAH, diabetes type II, obesity, smoking and high lipoprotein (a) levels, but they may also act together with the unfavorable socio-economic status and the low quality of life of elderly blacks. Together with a higher susceptibility to stroke, black patients are less sensitive to t-PA (plasminogen activator) during thrombolytic treatment⁶⁰.

Anesthetic Implication: race should be taken into consideration when controlling anesthetic depth with remifentanil associated to propofol, especially in intravenous continuous infusion anesthesia and also during the treatment of acute or chronic pain. Hemodynamic and blood mixture therapeutic control in elderly blacks is important for the anesthetic-surgical procedure success.

V) Renal System

Environmental and genetic evidences - low renin and salt retention - are factors related to black ethnics which would justify a high renal failure prevalence^{3,22,61}. Higher renal noradrenergic response with no night pressure decrease may contribute to glomerular hyperfiltration: end stage of renal dysfunction in hypertensive blacks not adequately treated²².

Inadequate anti-hypertensive treatment is the most common finding in the clinical history of renal disease black patients candidates to renal transplantation. The higher rejection rate of the transplanted kidney in black receptors is more related to the late search for medical help than to non-adherence to anti-rejection therapy⁶⁰⁻⁶³.

Anesthetic Implication: Lab renal and vascular function control is mandatory for the anesthetic success in renal disease black patients.

VI) Respiratory System

Asthma is more severe in black children, with the increase in IgE (60U vs. 27 in whites) and pulmonary volume decrease (LVF1 75% vs. 99% in whites), justifying the higher prevalence and severity. The worst economic status does not prevent black children to have their asthma better taken care of as compared to whites, although using less anti-inflammatory medication and needing more hospitalization^{64,65}. There are racial smoking habit differences because blacks have more difficulty in quitting smoking due to higher cotinine levels (increased half-life) by clearance decrease and increased risk for simultaneous pulmonary disease⁵⁸. Isoenzyme CYP2D6 activates tobacco's ro-carcinogenic metabolites, which may justify the high incidence of lung cancer in blacks who behave as slow metabolizers⁶⁶. Bach et al. have also detected a higher incidence of the severe small cells lung cancer in the black population, without deciding to submit them to early lung surgery⁶⁶.

Anesthetic Implication: Whenever possible, anesthetics and adjuvants potentially histamine releasers, such as penicillin, atracurium, mivacurium, d-tubocurarine, dextran, AAS, diclofenac, protamine, among others, should not be used in black asthma children.

VII) Enzymatic Polymorphism

The choice of a drug may be influenced by patients' genetic status, because the variation of specific genes may make a drug more or less effective or toxic. During the 1950s, N-acetyltransferase polymorphism responsible for early or late polyneuritis with the use of the tuberculostatic isoniazid has shown a fascinating global distribution: populations close to the Equator were slow acetylators (white and black) and the highest percentage of fast acetylators was found among Eskimos⁸. The variation in pharmacokinetic parameters related to enzyme metabolism (Michaelis constant and excretion rate) or in receptor polymorphism (pharmacodynamics) determines the duration and intensity of effects of a drug⁷⁻⁹. So, the higher ACE inhibitors toxicity (enalapril, captopril etc.) in hypertensive blacks may be a consequence of lower renin levels and increased bradyquinine together with a poorer metabolism^{7,8,37,38}:

1. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is essential for reduction reactions which maintain red cell membrane integrity. Its deficiency represents the most common enzymopathy affecting millions of blacks (10%). Oxidating drugs (chloroquine, primaquine, sulfonamides, AAS, probenecid, nitrofurans and vitamin K) increase the risk for its major clinical complication: hemolytic anemia^{2,67-70}.
2. NADH-dependent dehydrogenase deficiency increases sensitivity to alcohol in black and yellow populations and their descendants, exaggerating aldehydic hangover⁷⁰.
3. The potential increase in paracetamol liver toxicity may be a consequence of poor metabolism (glucuronide binding, sulphatation) of paracetamol in blacks. The excretion of its mercaptopuric conjugate is higher among whites (9.3%) as compared to black population (4.2%)^{71,77}.
4. The super-family of cytochrome P450 isoenzymes is made up of 14 families and 20 hemoprotein sub-families which catalyze oxidative metabolism - phase I - of xenobiotics (drugs, solvents, dyes and pollutants) and endogenous substances (steroids, prostaglandins, monoamines and retinoids) in *Homo sapiens*⁷²⁻⁷⁷. Epoxidation, N-dealkylation, O-dealkylation, S-oxidation and hydroxylation reactions may vary as a function of diet, fast and concomitant use of drugs which may act as enzyme inducers or inhibitors. The genetic polymorphism divides the population in slow or poor metabolizers (recessive autosomal homozygotes) and fast or intensive metabolizers (homozygote allele or dominant heterozygote):

- 4.1. Isoenzyme CYP2D6 (chromosome 22) - American blacks, some whites (7%) and rare yellows (< 1%) are slow metabolizers implying different concentrations

and responses for opioids, tramadol, β -blockers, tricyclic and selective antidepressants, neuroleptics, ondansetron and anti-arrhythmics (flecainide, encainide, sparteine and lidocaine). The decreased metabolism of allele CYP2D6 in blacks may represent an additional risk for the use of such drugs in standard doses in preanesthetic medication, by increase in cardiopressor β -blockers (propranolol, metoprolol, esmolol etc.), in the atropinic and anti-arrhythmic effect of tricyclic or selective (imipramine, desipramine, fluoxetine etc.) antidepressants. On the other hand, codeine (pro-drug) would have less analgesic effect in the black population as a function of its slow demethylation in isoenzyme CYP2D6 for morphine (in its active form). This isoenzyme is not easily inducible by pharmacological agents (rifampicin? dexamethazone?), but may be inhibited by concomitant drugs such as cimetidine, cocaine, amiodarone, haloperidol, methadone, ritonavir, moclobemide, celecoxib and quinidine. These enzyme inhibitors make the user a slow metabolizer, especially among blacks, with apparent toxicity increase of drugs which are isoenzyme substrates or would even neutralize codeine in pain treatment⁷².

- 4.2. Isoenzyme CYP2C19 (chromosome 10) - Asians (20% - 30%), Whites (2% - 5%), American blacks (19%) and Africans (8%) are slow metabolizers of benzodiazepines, anti-epileptics, omeprazol, tricyclic and selective antidepressants. Some are enzyme inducers: rifampicin and norethindrone. Enzyme 2C19 inhibitors: cimetidine, ketoconazole, indometacin, fluoxetine, omeprazol. The concomitant use of enzyme inhibitors in normal genotype population determines the need to decrease hypnotic benzodiazepine dose to minimize toxicity, as opposed to what would happen with the concomitant use of inducers⁷².

Anesthetic Implication: In patients with low liver oxidating rate into cytochrome P450 isoenzymes, it is critical the careful use of enzyme inhibitors such as cimetidine (anti-histaminic H₂).

CONCLUSION

There are racial differences in the incidence and prognosis of heart diseases, stroke, diabetes, SAH, kidney diseases and chemical dependence which may be related to the heritage of recessive or dominant alleles, but which may also be related to socio-economic factors affecting anesthetic procedure success^{3,4,12,28,58-60}. The physician may contribute to minimize hospital care disparities with black patients and also acquire technical pharmacogenetic understanding to provide a better and more updated treatment face to the racial difference bias^{12,28,68}. There are racial and ethnic therapeutic differences in response to several drugs, reflecting genetic, environmental, cultural and dietary differences in the pathogenesis of several diseases (Chart I). In chart II,

changes related to recessive and dominant alleles show the existence of racial differences in the effect of several anesthetic drugs and their adjuvants, the nosological standardization of which is important for anesthetic hemodynamic stability among blacks. Genetic differences among ethnic groups may reflect differences in the distribution and frequency of polymorphic traits of pharmacological receptors or of enzymes helping (inducers) or impairing (inhibitors) metabolism⁷⁷. Ethnic differences point to the need for the revalidation of volunteer selection process for pharmacological tests in the different stages of anesthetic or adjuvant drugs development, as well as of demographic analysis in clinical and pre-clinical studies. It is necessary to test other population groups and not only predominantly European and American whites as a function of the proven ethnic variation of pharmacological effects. The development of potentially effective drugs for other populations may have been abandoned as a function of a low response genetic trait or due to the presence of several undesirable effects still in the first pharmacological study stages in a certain ethnic group.

Chart II - Drug Differences in Blacks

Intravenous anesthetics	Propofol and remifentanyl - higher hypnotic potency and slower emergence
Local anesthetics	EMLA - longer onset and lower analgesic effect
Analgesics	Paracetamol - higher liver toxicity Codeine - less analgesic activity
ANS-acting agents	Antimuscarinic (atropine, tropicamide) - lower mydriasis β_2 -agonist - less muscle vasodilating activity
Anti-hypertensive	Ineffective = ACE inhibitor (captopril, enalapril, lisinopril) Angiotensine AT1 receptor antagonist (losartam, salvartam) β -blocker (propranolol, metoprolol, pindolol), clonidine Adequate choice = hidralazine, calcium antagonist (nifedipine, netrendipine, nimodipine), carvedilol, benzothiazidic (diuretic, isosorbide)
Antithrombotic	Tpa - lower plasminogen inhibiting activity

According to several authors: 3,6,11,13,14,26,38,40-42,48-51,55,60,69,70

Pharmacogenetic progress should not be considered a catastrophe, but a necessary step in the development of customized therapy, stressing benefits and minimizing toxicity as a function of genetic factors related to racial differences. Some groups of alleles may reflect a geographic origin for disease susceptibility, blood type, color of skin and also phenotypic pharmacological manifestations. Finally, in the humanized treatment of surgical patients, phenotype - color of skin - should only be a reference for technical anesthetic-surgical care improvement because being historically direct descendants of *Homo sapiens sapiens*, we are all part of the mighty human race.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Freyre G - Casa Grande & Senzala, 43ª Ed, Editora Record, Rio de Janeiro, 2001.
02. Amabis JM, Martho GR - Biologia das Populações. Editora Moderna, São Paulo, 1996.
03. Wood AJJ - Racial differences in the response to drugs - Pointers to genetic differences. N Eng J Med, 2001;344:1393-1396.
04. Epstein AM, Ayanian JZ - Racial disparities in medical care. N Eng J Med, 2001;344:1471-1473.
05. Bhopal R - Racism in medicine: the spectre must be exorcised. Br Med J, 2001;322:1503-1504.
06. Vale NB - Iatofarmacogenia na Anestesia Local, em: Silva Neto JD, Vale NB - Controvérsias em Anestesiologia, Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 1990;107.
07. Eichelbaum M, Evert B - Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology, 1996;23:983-985.
08. Kalow W, Bertilsson L - Interethnic factors affecting drug response. Adv Drug Res, 1994;25:1-59.
09. Kalow W - Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. Clin Pharmacol & Ther, 2001;7:1-4.
10. Marshall E - DNA studies challenge the meaning of race. Science, 1998;282:654-655.
11. Moskowitz DW - Hypertension, thermotolerance and the "African gen": an hypothesis. Clin Exp Hypertension, 1996;1:1-9.
12. Sheifer SE, Escarce JJ, Schulman KA - Race and sex differences in the management of coronary artery disease. American Heart Journal, 2000;139:848-857.
13. Canto JG, Allison JJ, Kiefe CI et al - Relation of race and sex to the use of reperfusion therapy in medicare beneficiaries with acute myocardial infarction N Engl J Med, 2000;342:1094-1100.
14. Oates JA, Brown NJ - Antihypertensive Agents and the Drug Therapy of Hypertension, em: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG - Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed, McGraw-Hill Comp Incorp, N York, 2001;871.
15. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH - History and epidemiology: ABC of heart failure. Br Med J, 2000;320:39-42.
16. Fontana P, Mooser V, Bovet P et al - Dose-dependent inverse relationship between alcohol consumption and serum Lp(a) levels in black African males. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology, 1999;19:1075-1082.
17. Foster Jr HW - The enigma of low birth weight and race N Engl J Med, 1997;337:1232-1233.
18. Rauh, VA, Andrews HF, Garfinkel RS - The contribution of maternal age to racial disparities in birthweight: a multilevel perspective. Am J Public Health, 2001;91:1815-1824.
19. David RJ, Coollins JW - Differing birth weight among infants of US-born blacks, African-born blacks, and US-born Whites. N Engl J Med, 1997;337:1209-1214.
20. Mehta NJ, Mehta RN, Khan IA - Peripartum cardiomyopathy: clinical and therapeutic aspects Angiology, 2001;52:759-762.
21. Savitz DA, Dole N, Terry Jr JW - Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in Central North Carolina. Epidemiology, 2001;12:636-642.
22. Kotchen AH, Grim CE, Kaldunski M et al - Predictors of target organ damage in hypertensive black Hypertension, 2001;38:761-766.
23. 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.

24. Brown RH, Schauble JF, Hamilton RH - Prevalence of latex allergy among anesthesiologists: identification of sensitized but asymptomatic individuals. *Anesthesiology*, 1998;89:292-299.
25. Chen KK, Poth EJ - Racial differences as illustrated by the mydriatic action of epinephrine, euphthalmine and ephedrine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1929;36:429-431.
26. Scott TG - The eye of the west African black. *Br J Ophthalmol*, 1945;29:12.
27. Deborah J - Racial groups respond differently to glaucoma treatment. *Br Med J*, 1998; 317:164.
28. Dustan HP - Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity? *Hypertension*, 1995;26:858-862.
29. Corbo RM, Scacchi R, Cossu G et al - Genetic studies on the Senegal population II polymorphisms of the plasma proteins F13A, F13B, ORM1, AHSG, C6, C7 and APOC2. *Hum Biol*, 1994;66:885-903.
30. Ama PF, Simoneau JA, Boulay MR et al - Skeletal muscle characteristics in sedentary black and Caucasian males. *J Appl Physiol*, 1986;61:1758-1761.
31. Deurenberg PA, Deurenberg-Yap MB - Differences in body composition assumptions across ethnic groups: practical consequences *Curr Opin Crit Nutr & Metab Care*, 2001;4:377-383.
32. Ama PF, Poehlman ET, Simoneau JA et al - Fat distribution and adipose tissue metabolism in non-obese male black African e Caucasian subjects. *Int J Obes*, 1986;10:502-510.
33. Cruickshank JK, Mbanya JC, Wilks R et al - Sick gens, sick individuals or sick populations with chronic disease? The emergence of diabetes and high blood pressure in African-origin populations. *Int J Epidemiology*, 2001;111-117.
34. Hong Y, Weisnagel SJ, Rice TA et al - Familial resemblance for glucose and insulin metabolism indices derived from an intravenous glucose tolerance test in blacks and whites of the heritage family study. *Clinical Genetics*, 2001;60:22-30.
35. Bovet P, Paccaud F - Race responsiveness to drugs for heart failure. *N Eng J Med*, 2001;345:766-768.
36. Becker LB, Han BH, Meyer PM et al - Racial differences in the incidence of cardiac arrest and subsequent survival. *N Eng J Med*, 1993;329:600-606.
37. Timberlake DS, O'Connor DT, Parmer RJ - Molecular genetics of essential hypertension: recent results and emerging strategies. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2001;10:71-79.
38. 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.
39. Bassett Jr DR, Doney 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.
40. Lang CC, Stein CML, Brown R et al - Attenuation of isoproterenol-mediated vasodilatation in blacks. *N Eng J Med*, 1995;333:155-160.
41. 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: 1534-1539.
42. Wagoner LE, Craft LL, Singh B et al - Polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure. *Circ Res*, 2000;86:834-840.
43. 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.
44. 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.
45. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III et al - Racial differences in nitric oxide-mediated vasodilator response to mental stress in the forearm circulation. *Hypertension*, 1998;31:1235-1239.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Vancura V, Hubacek J, Malek I et al - Does angiotensin-converting enzyme polymorphism influence the clinical manifestation and progression of heart failure in patients with dilated cardiomyopathy? *Am J Cardiol*, 1999;83:461-462.
50. 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.
51. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB et al - C825T Polymorphism of the G protein [beta]3-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension*, 2001;37:739-743.
52. Gainer JV, Nadeau JH, Ryder D et al - Increased sensitivity to bradykinin among African Americans *J Allergy & Clinical Immunology*, 1996;98:283-287.
53. Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS et al - Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart. *N Eng J Med*, 2001;344:1358-1365.
54. Zhou HH, Wood AJ - Stereoselective disposition of carvedilol is determined by CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther*, 1995;57: 518-524.
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. Faucett J, Gordon N, Levine J - Differences on postoperative pain severity among four ethnic groups. *J Pain Symptom Manage*, 1994;9:383-389.
57. 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.
58. Perez-Stable EJ, Herrera BMS, Jacob P III et al - Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA*, 1998;280: 152-156.
59. Sharpley MS, Hutchinson G, Murray RM - Understanding the excess of psychosis among the African-Caribbean population in England. *Br J Psychiat*, 2001;178:V60-V68.
60. Gillum RF - Risk factors for strokes in blacks: a critical review. *Am J Epidemiol*, 1999;150:1266-1274.
61. Warnock DG - Low renin hypertension in the next millenium. *Semin Nephrol*, 2000;20:40-46.
62. Young CJ, Gaston RS - Medical progress: renal transplantation in black Americans *New Eng J Med*, 2000;343:1545-1552.
63. Powers DR, David JD - End-stage renal disease in specific ethnic and racial groups: risk factors and benefits of antihypertensive therapy. *Arch Int Med*, 1998;158:793-800.
64. Joseph CLM, Havstad SL, Ownby DR et al - Racial differences in emergency department use persist despite allergist visits and prescriptions filled for anti-inflammatory medications. *J Allergy & Clin Immunology*, 1998;101:484-490.

65. Platts-Mills T, Carter MC - Asthma and indoor exposure to allergens N Eng J Med, 1997;336:1382-1384.
66. Bach PB, Cramer LD, Warren JL et al - Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. N Eng J Med, 1999;341:1198-1205.
67. Roses AD - Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature, 2000;405:857-865.
68. 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.
69. Iron A, Groppi A, Fleury B et al - Polymorphism of class I alcohol-desidrogenase in French, Vietnamese and Niger populations: genotyping by PCR amplification and RFLP analysis of dried blood spot. Ann Gen, 1992;35:152-156.
70. Critchley JA, Nimmo GR, Gregson CA et al - Inter-subject and ethnic differences in paracetamol metabolism. Br J Clin Pathology, 1986;22:649-657.
71. Tanaka E - Clinical importance of non-genetic and genetic cytochrome P450 function tests in liver disease. J Clin Pharm Ther, 1998;23:161-170.
72. Chang GWM, Kam PCA - The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. Anaesthesia, 1999;54:42-50.
73. Bertilsson L - Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation: current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. Clin Pharmacokinet, 1995;29:192-209.
74. Daly AK, Brockmoller J, Broly F et al - Nomenclature for human CYP2D6 alleles. Pharmacogenetics, 1996;6:193-201.
75. 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;7:193-202.
76. Conney AH - Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol Rev, 1967;19:317-366.
77. Kalow W - Ethnic differences in drug metabolism. Clin Pharmacokinet, 1982;7:373-400.

RESUMEN

Vale NB, Delfino J - Anestesia en la Población Negra

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: Porcentual significativo de los 12 millones de negros americanos puede presentar modificaciones fisiológicas, fisiopatológicas y farmacológicas, capaces de modificar el buen desenvolvimiento del acto anestésico; la población brasileña que se considera afro-decendiente (40%) puede también presentarlas por causa del mismo origen étnico y geográfico. El objetivo de esta revisión es reevaluar el bias de la diferencia racial en eventuales cambios en el efecto de las drogas anestésicas y coadyuvantes en el acto anestésico.

CONTENIDO: El análisis de los estudios fisiopatológicos inherentes a la histórica migración del gen africano en relación a los caucásicos muestra significativas diferencias raciales entre el negro americano o africano, sugiriendo una estrecha interfaz entre la genética y el ambiente, capaz de modificar el procedimiento anestésico. Las condiciones socioeconómicas desfavorables de la población negra de las Américas como resultado de 400 años de historia de esclavitud continúan siempre a influenciar en la preservación de diferencias culturales y fisiológicas, más allá del color de la piel: disfunciones de sistemas orgánicos están relacionados con el SNC, SCV, respiratorio y renal. No obstante, modificaciones de efecto de drogas anestésicas y sus coadyuvantes, como disminución del efecto analgésico local de la crema anestésica EMLA, aumento del efecto hipnótico del propofol y de la toxicidad del paracetamol, menor efecto anti-hipertensivo de las drogas que reducen renina (IECA, bloqueadores β_2 e de AT_1), menor acción de los vasodilatadores β_2 y menor fibrinólisis del t-PA pueden afectar la conducta pré y pós-anestésica, sobretudo en pacientes negros hipertensos, renales, asmáticos o con AVC.

CONCLUSIONES: La respuesta a las drogas puede variar entre diferentes poblaciones debido a factores biológicos (edad, sexo, enfermedad), genéticos, culturales y ambientales. El factor demográfico raza debe ser valorizado en la visita o consulta pré-anestésica para seguridad de la profilaxis de reacciones idiosincrásicas peri-operatorias y salvaguardar el éxito del acto anestésico-quirúrgico.