

Nitrous Oxide Use in Children

Leonardo Teixeira Domingues Duarte ¹, Gastão Fernandes Duval Neto ², Florentino Fernandes Mendes ³

Summary: Duarte LTD, Duval Neto GF, Mendes FF – Nitrous Oxide Use in Children.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DESCRIPTION OF THE EVIDENCE COLLECTION METHOD

Searches were carried out in multiple databases (Medline 1965 to 2009, Cochrane Library, LILACS) and cross-references with the collected material to identify articles with better methodological design, followed by critical evaluation of their content and classification according with the strength of evidence.

Searches occurred between December 2007 and April 2008. The following search strategies were used for searches in PubMed:

1. Nitrous Oxide [MeSH] AND Pharmacology [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
2. Nitrous Oxide [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
3. Nitrous Oxide [MeSH] AND toxicity [subheading]
4. Nitrous Oxide [MeSH] AND Acute Toxicity Tests [MeSH] OR Toxicity Tests [MeSH]
5. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Toxicity [MeSH] OR Toxic Actions [MeSH]
6. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Interactions [MeSH]
7. Nitrous Oxide [MeSH] AND Food-Drug Interactions [MeSH]
8. Nitrous Oxide [MeSH] AND Herb-Drug Interactions [MeSH]
9. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Postoperative Complications [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
10. Nitrous Oxide [MeSH] AND Child [MeSH]

11. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Child [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
12. Pediatrics [MeSH] OR Neonatology [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]
13. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Pediatrics [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
14. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Neonatology [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
15. Cerebral Palsy [MeSH] AND Child [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]

Studies comparing different classes of anesthetic drugs or sedation techniques in children undergoing diagnostic tests or procedures with the use of sedation or anesthesia were selected. Also selected were studies that evaluated the pharmacological effects of nitrous oxide, its interaction with other anesthetics and its toxic effects in children.

DEGREE OF RECOMMENDATION AND STRENGTH OF EVIDENCE

- A:** Experimental or observational studies of best consistency.
B: Experimental or observational studies of least consistency.
C: Case Reports (non-controlled studies).
D: Opinion without critical evaluation, based on consensus, physiological studies or animal models.

OBJECTIVE

To evaluate the advantages and disadvantages of nitrous oxide administration in different procedures requiring sedation and analgesia, as well as its safety in children.

INTRODUCTION

The inhaled anesthetic nitrous oxide is an inorganic compound, odorless, with a linear and simple structure, which at room temperature and pressure, is in the gas phase and is

Received from the Brazilian Society of Anesthesiology (Sociedade Brasileira de Anestesiologia), Brazil.

1. MSc, Rehabilitation Sciences; Anesthesiologist, Hospital SARAÁ
2. PhD, Cardiovascular Surgery, Universidade Federal de São Paulo; Full Professor, Anesthesiology, Department of General Surgery, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas (UFPe)
3. PhD, Surgery, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Specialist in Pain Management, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Assistant Professor, Anesthesiology, Department of Surgical Clinic, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Head of the Teaching and Training Center (CET), Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Correspondence to:
Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Rua Professor Alfredo Gomes, 36
Botafogo
22251080 – Rio de Janeiro, RJ, Brazil
E-mail: rba@sba.com.br

chemically stable. The action mechanism of nitrous oxide is still poorly known, but certainly involves several types of receptors including the dopaminergic and α -2-adrenergic receptors, benzodiazepines and N-methyl D-aspartate (NMDA).

Nitrous oxide has low anesthetic potency. It needs to be inhaled at a pressure close to 0.7 Atm (530 mm Hg) to result in unconsciousness in 50% of patients and above 1 Atm to prevent muscular movement during nociceptive stimulation of the skin incision. Due to this pharmacodynamic characteristic, nitrous oxide is usually used in combination with intravenous or inhaled anesthetics.

Notwithstanding the criticism and warnings expressed in the literature about the safety of its clinical use, the use of nitrous oxide in anesthesia is common worldwide. The main factors that justify this situation are its well-defined indications for clinical use ¹(D). Furthermore, nitrous oxide is very well tolerated by pediatric patients, making it possible to perform mild anesthesia induction with a mask. The rapid onset of action and brief resolution of the effect, in addition to the absence of nephrotoxicity or hepatotoxicity and contraindication for use in patients susceptible to malignant hyperthermia, are other features that make nitrous oxide an attractive option in pediatric anesthesia ¹(D).

INTERACTION WITH OTHER ANESTHETIC AGENTS

Inhaled Anesthetics

What are the effects of the combination of volatile anesthetics and nitrous oxide?

Nitrous oxide can accelerate the time of induction of inhalational anesthesia. The addition of high concentrations of nitrous oxide to a mixture of gases accelerates the partial pressure increase of volatile anesthetic at the end of expiration, as well as of their partial arterial pressure ²(B). The presence of high concentrations of nitrous oxide has an effect of concentration and second gas, facilitating the pure inhalation induction by mask, especially in pediatric anesthesia. The second gas effect will be even more significant with nitrous oxide, the lower the solubility of the associated volatile anesthetic. Nitrous oxide enhances alveolar uptake of the second gas in anesthesia induction or when there is an increase of its fraction inhaled during the procedure ³(B).

The addition of high concentrations of nitrous oxide to sevoflurane during anesthesia induction in children promotes acceleration of the balance between the alveolar and inhaled concentrations of the volatile anesthetic agent ⁴(D). The addition of nitrous oxide to high concentrations of sevoflurane results in a faster loss of consciousness ⁵(B). The combination of nitrous oxide at 70% and enflurane determines a decrease in the time of induction and awakening from anesthesia, and a lower incidence of airway problems during intubation and respiratory depression ($P_{et}CO_2$ and apnea) ⁶(B). On the other hand, the addition of nitrous oxide at 50% in anesthesia induction with sevoflurane is associated with increased occurrence of excitatory phenomena ⁷(B).

Anesthesia induction with sevoflurane at 8% promotes similar anesthetic conditions and occurrence of adverse events, regardless of the combination with nitrous oxide at 60% ⁸(B). There is no difference in blood pressure levels, heart rate and pulse oximetry, as well as the occurrence of limb movement during venipuncture and adverse events. Likewise, the induction time, the position of the vocal cords in tracheal intubation and conditions for intubation, as well as the emergence time are similar regardless of the nitrous oxide combination ⁹(A). There is also no difference in the maintenance of anesthesia with sevoflurane when nitrous oxide was omitted from the anesthetic technique ¹⁰(A).

There is no difference in opioid consumption, time to extubation and reorientation, the quality of awakening and postoperative analgesia and the occurrence of nausea and vomiting after surgery if nitrous oxide is combined with sevoflurane ¹⁰(A). The time and conditions for tracheal intubation are similar, despite the combination of nitrous oxide, which is not associated with a higher occurrence of respiratory complications, even in children with obstructive airways undergoing tonsillectomy ⁵(B).

Most data in the literature indicate additive interaction between nitrous oxide and volatile anesthetics in order to reduce the minimum alveolar concentration (MAC) of these anesthetics in adults and children. Nitrous oxide has an additive contribution to halothane, as increasing concentrations of nitrous oxide are combined, thus reducing its MAC linearly ¹¹(B). Nitrous oxide also reduces the MAC of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children, in a linear and additive way ¹²(A), promoting this effect to prevent movement during laryngoscopy and tracheal intubation ¹³(A). Administration of nitrous oxide at 33% and 66% linearly decreases sevoflurane MAC in 18% and 40% during laryngoscopy and intubation, respectively.

From this sparing effect of sevoflurane, together with the knowledge that the administration of high concentrations of sevoflurane may determine an epileptogenic effect, it is suggested that the combination of nitrous oxide can reduce the risk of occurrence of epileptiform tracings in electroencephalograms of children during sevoflurane administration ¹⁴(D).

The MAC of desflurane is reduced by 25% with concomitant administration of nitrous oxide ¹⁵(B) and the MAC of isoflurane in children also decreases linearly with the administration of increasing concentrations of nitrous oxide ¹⁶(B).

Recommendations: In spite of its low anesthetic potency, when combined with other inhalation anesthetics and at an inhaled concentration of 60% to 70% in oxygen, nitrous oxide accelerates the time of anesthesia induction (especially with poorly soluble volatile anesthetics) ^{5,6}(B), significantly reduces the need for the latter ¹²(a) ^{11,15,16}(B) and allows reducing the exposure of patients and health professionals to potentially toxic anesthetic gases and vapors. On the other hand, it does not seem to alter the anesthetic conditions caused by volatile agents ^{9,10}(A) and emergence time, when combined with a low solubility agent such as sevoflurane ¹⁰(A). Moreover, it can favor the occurrence of excitatory phenomena associated with sevoflurane ⁷(B).

Intravenous anesthetic agents

What are the types of interactions that can occur between nitrous oxide and intravenous anesthetics?

The combination of nitrous oxide with target-controlled infusion of propofol allows a 25% decrease in the mean plasma concentration of propofol necessary to prevent response to the surgical incision^{17(B)}. Equally, inhalation of nitrous oxide at 66% before anesthesia induction with propofol allows a 44% decrease in the required dose of hypnotic drug for the loss of response to verbal commands and the time of anesthesia induction^{18(A)}.

The administration of nitrous oxide to children sedated with moderate doses of chloral hydrate and hydroxyzine, when compared to oxygen administration, results in less crying and more pacific behavior, with no potentiation of the pharmacological effects on parameters such as heart rate, blood pressure, peripheral oxygen saturation and expired CO₂^{19(B)}. The addition of nitrous oxide at 30% or 50% in children sedated with chloral hydrate and submitted to dental procedures depresses ventilation and often results in deep sedation^{20(B)}.

There is an overlap of the effects of opioids and nitrous oxide, so that the latter reduces the sparing effect of opioids on the MAC of volatile anesthetics in rats^{21,22(D)}. When fentanyl is administered in a sufficient dose, the subsequent addition of nitrous oxide to the volatile anesthetic causes no additional reduction in MAC^{23(B)}. On the other hand, apparently conflicting results occur when the opioid remifentanyl is administered. The decreased MAC of sevoflurane promoted by the administration of nitrous oxide at 60% during a target-controlled infusion of remifentanyl 1 ng.mL⁻¹ also occurs when the infusion is increased to 3 ng.mL⁻¹^{24(A)}. It is possible that the difference in results is due to different mechanisms of action of fentanyl and remifentanyl on the NMDA receptor. While remifentanyl activates the NMDA receptor, nitrous oxide as NMDA antagonist can block the activating effect of the opioid and maintain the sparing effect on the MAC.

Recommendations: The combination of nitrous oxide usually produces additive interaction with propofol for the time of anesthesia induction^{18(A)} and sedatives^{19(B)}. On the other hand, there appears to be no additive interaction with opioids^{23(B)}, except when the agent used is remifentanyl^{24(A)}.

Hemodynamic effects

What are the hemodynamic effects secondary to the addition of nitrous oxide?

In adults, the combination of 65% nitrous oxide with isoflurane or sevoflurane causes less hypotension than the administration of the same volatile anesthetic alone at proportionally equivalent concentrations^{25(B)}. Due to the depressant effects of volatile anesthetics, the sparing effect determined by the combination of nitrous oxide can lead to lower cardiovascular and respiratory depression, and less interaction with other drugs^{25(B)}. Moreover, the addition of nitrous oxide at 70%

to increasing plasma concentrations of propofol does not alter the blood pressure up to when the target concentration of propofol is > 5 µg.mL⁻¹^{26(B)}.

Contrary to what occurs in adults, the addition of nitrous oxide to anesthesia with 1 MAC of halothane or isoflurane in children does not result in cardiovascular signs secondary to sympathetic stimulation^{27(B)}. Actually, the addition of nitrous oxide causes a decrease in heart rate, mean arterial pressure and consequent reduction in cardiac output. Systolic volume and ejection fraction do not change with the addition of nitrous oxide.

Recommendations: The combination of nitrous oxide and volatile anesthetic agents reduces the incidence of hypotension when compared to the administration of these agents alone, at equipotent doses^{25(B)}. On the other hand, the combination of nitrous oxide with halothane or isoflurane at a dose of 1 MAC in children cause decreased cardiac output^{27(B)}.

Respiratory effects

What are the respiratory effects of nitrous oxide use in children?

The respiratory effects produced by nitrous oxide in children differ according to the associated volatile anesthetic. While the depressant effect with halothane is similar when combined with nitrous oxide at 50% or pure oxygen during anesthesia with enflurane, the combination of nitrous oxide determines a lower depressant effect^{28(B)}.

The state of oxygenation before tracheal intubation in children is crucial for the time interval until the onset of arterial desaturation. Thus, the lower inspired oxygen fraction associated with the inclusion of nitrous oxide in the inhaled gas mixture determines a faster decrease in oxygen saturation in hemoglobin^{29(B)}. On the other hand, the intraoperative use of nitrous oxide at 66% does not influence the occurrence of desaturation episodes during emergence from anesthesia in children^{30(A)}. The use of air instead of nitrous oxide, in order to reduce the formation of atelectasis is not supported in the literature.

Recommendations: The intensity of the depressant effect of nitrous oxide on ventilation, when combined with volatile anesthetic agents, differs depending on the halogenated agent^{28(B)}. The combination of nitrous oxide determines faster arterial desaturation during tracheal intubation^{29(B)}, but does not alter its occurrence at emergence from anesthesia^{30(A)}.

Effects on the brain

What effects does nitrous oxide have on the child's brain?

The addition of nitrous oxide does not affect the reactivity of the brain vasculature to CO₂ during anesthesia with propofol in children^{31(B)}. When brain vascular reactivity must be pre-

served, the combination of propofol and nitrous oxide is an appropriate alternative ³¹(B). Nitrous oxide at 65% promotes an increase of about 12% in the speed of cerebral blood flow during target-controlled anesthesia with propofol at 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ in children. The effect of nitrous oxide on the rate of cerebral blood flow is maintained during the infusion of propofol, while its replacement by air implies in a reduction of about 14% in the rate of cerebral blood flow ³²(B).

In the anesthesia with sevoflurane at 1.5 MAC, the addition of nitrous oxide causes a decrease in cerebrovascular reactivity to CO_2 during hypocapnia (fraction of expired CO_2 between 25 and 35 mm Hg) ³³(B). This effect will be important when hyperventilation is considered to reduce the brain volume in children with intracranial hypertension ³³(B). The addition of nitrous oxide to sevoflurane at 1 MAC promotes an increase in cerebral blood flow velocity, which returns to baseline after nitrous oxide withdrawal ³⁴(B). In contrast, in the anesthesia with 1 MAC of desflurane, the addition of nitrous oxide does not alter the speed of cerebral blood flow ³⁵(B).

Recommendation: The effects of nitrous oxide on children's cerebral hemodynamics differ according to the combined anesthetic. When combined with propofol, there is little change in cerebral reactivity ³¹(B), whereas the combination with volatile agents determines the greatest change with lower cerebrovascular reactivity during hypocapnia ³¹(B).

Role of nitrous oxide as sedation and analgesia technique

Is the use of Nitrous Oxide a safe sedation and analgesia technique in children?

There are few data in the literature regarding the safety of nitrous oxide use as sedation and analgesia technique in children. Regarding the depth of sedation and incidence of adverse effects associated with inhalation of nitrous oxide in children ³⁶(B), it is known that high concentrations of the gas (70%) result in mild to moderate sedation with low occurrence of adverse effects, and that they are safe for sedation and analgesia even in children under three years of age ³⁶(B). The occurrence of adverse effects - mostly vomiting - does not differ between the administration of nitrous oxide at 50% or 70%.

Recommendation: The degree of sedation induced by nitrous oxide in children is mild and has a low frequency of adverse effects, which are mostly vomiting ³⁶(B).

Is the use of Nitrous Oxide an effective sedation and analgesia technique in children?

Nitrous oxide can be used as a method of sedation and analgesia in children in several clinical situations, alone or in combination with other analgesic techniques, such as analgesic

drugs, eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) and lidocaine infiltration ³⁷(B).

Children may present considerable pain and anxiety when undergoing surgical procedures or painful diagnostic tests. Minor surgical procedures in children (lumbar punctures, bone marrow aspiration, sutures, venipuncture, correction of fractures, dental and endoscopic procedures) require effective pain, anxiety and movement control. The administration of nitrous oxide at concentrations below 50% is an effective alternative to conscious sedation and general anesthesia in minor pediatric surgical procedures. The technique provides great relief from pain and anxiety, satisfaction of parents, patients and assistant staff, maintains protective reflexes and does not require monitoring after the procedure ³⁸(D).

Dental procedures

Over 90% of children undergoing dental extractions successfully complete the treatment under sedation with nitrous oxide at 30% ³⁹(B) and inhalation sedation with this same gas is effective in children of different ages, especially older children who require orthodontic treatment, or even four dental extractions ⁴⁰(D). On the other hand when compared to general anesthesia, inhalation sedation demands longer time periods per case and a higher number of treatment sessions per patient.

Inhalation of nitrous oxide at 50% by healthy children is referred to as pleasant experience, but it determines significant effects on psychomotor capacity ⁴¹(C). Sedation with nitrous oxide at 30% is superior to the administration of intravenous ⁴²(B) or transmucosal ⁴³(B) midazolam (maximum dose of 5 mg) in children between 10 and 16 years of age undergoing dental extractions. While the techniques are equivalent in terms of efficacy and safety, nitrous oxide is associated, however, with shorter times to achieve the maximum level of sedation and recovery ^{42,43}(B). Furthermore, the compliance with the inhalation technique is greater than with the transmucosal route due to the unpleasant taste of midazolam ⁴³(B).

Inhalation of nitrous oxide is an alternative technique to control pain and anxiety in dental procedures and has proven to be reliable in relation to general anesthesia. In fact, the administration of nitrous oxide alone, or combined with sevoflurane at low concentration (0.1% to 0.3%) does not cause complications and allows children to remain aware and responsive to verbal commands during the dental treatment and in the recovery room ⁴⁴(A).

The combination of nitrous oxide sedation with behavioral techniques and distractions (e.g., videogame) help in the management of anxiety in children undergoing dental treatment. The combination of non-pharmacological and pharmacological methods of sedation promotes proper sedation and increases the child's compliance by decreasing the excitation and fear ⁴⁵(C).

Recommendations: The inhaled sedation with nitrous oxide is well indicated in the dental care of older children and when fewer than four extractions are necessary ⁴⁰(D). When

administered by qualified professionals using appropriate equipment, it is considered a technique with a high rate of success ³⁹(B) and low occurrence of side effects and complications, so it can be an effective and safe alternative to general anesthesia ⁴⁴(A). However, in most cases, analgesia provided by nitrous oxide is not sufficient to provide a painless dental treatment and supplementation with a local anesthetic is required ⁴⁰(D).

Bone fracture reduction

The success rate and intensity of pain are similar in children who require nonsurgical management of forearm fractures, when techniques for analgesia are inhaled nitrous oxide or intravenous regional anesthesia. Analgesia with nitrous oxide allows the procedure to be completed more quickly ⁴⁶(B), although we cannot conclude on the efficacy of nitrous oxide as a technique for sedation and analgesia in children undergoing fracture reductions ⁴⁷(A).

Recommendations: There are insufficient data to indicate or contraindicate the use of nitrous oxide in children undergoing fracture reductions.

Otorhinolaryngological procedures

Otoscopic examination and other procedures are uncomfortable and as a consequence of pain and anxiety, children may not cooperate with the examiner. Inhalation of nitrous oxide for sedation and analgesia during the examination and minor otologic surgical procedures in small, non-cooperative children are useful and effective methods for pain relief ⁴⁸(C).

Recommendation: Inhalation of nitrous oxide is effective in relieving the discomfort of otological procedures in children ⁴⁸(C).

Urological procedures

Sedation with nitrous oxide is effective in reducing anxiety and pain during catheterization for urethrocytography in children and adolescents between 4 and 18 years of age ⁴⁹(B). The administration of nitrous oxide does not cause serious adverse events (apnea and arterial desaturation below 92%), and the incidence of mild adverse events (diaphoresis, nausea, vomiting) is low, occurring in 4% of patients ⁵⁰(B).

When compared with oral midazolam, inhalation of nitrous oxide at 50% is equally effective and safe in relieving pain and anxiety associated with urethrocytography in children older than 3 years of age ⁵¹(A). However, nitrous oxide allows a more rapid onset of sedation and a shorter recovery.

Recommendation: Sedation with nitrous oxide can reduce the anxiety related to catheterization for urethrocytography ^{49,50}(B) and its efficacy is similar to oral sedation with midazolam ⁵¹(A).

Skin sutures

The administration of nitrous oxide at 50% in children undergoing repair of skin lacerations allows the reduction of pain and anxiety scores ⁵²(B). The use of nitrous oxide is also superior to oral midazolam in the suturing of lacerations of the face, by promoting lower pain scores during wound care and local anesthetic injection, in addition to promoting faster recovery and fewer adverse effects in children between 2 and 6 years of age ⁵³(A).

Recommendation: The administration of nitrous oxide is effective and superior to oral midazolam for sedation when performing skin sutures in children ⁵³(A).

Venipuncture

The administration of nitrous oxide at 50% or 70% is effective for reducing pain and anxiety associated with venipuncture in children. The use of higher concentrations, however, is associated with increased frequency of adverse events ⁵⁴(B). The combination of inhalation of nitrous oxide at 50% and eutectic mixture of local anesthetics (lidocaine and prilocaine) is effective for the insertion of central venous catheters in children and has limited side effects (euphoria 14%, deep sedation 4%, nausea and vomiting 2% and hallucinations 2%) ⁵⁵(B).

The combined therapy with nitrous oxide at 50% and EMLA is superior to either of the two treatments alone for venous cannulation, and is associated with lower pain scores in children aged between 8 and 15 years. On the other hand there is no difference when both techniques are used separately ⁵⁶(A). The pain relief produced by inhalation of nitrous oxide at 70% in children between 6 and 11 years of age, the technical simplicity and efficiency are similar to those produced by the use of EMLA ⁵⁷(B). On the other hand, there is also evidence that the inhaled nitric oxide at 70% is superior to the use of EMLA, resulting in lower pain scores during venous cannulation ⁵⁸(A).

Recommendations: Nitrous oxide inhalation was found to be effective in relieving the pain associated with venipuncture in children ⁵⁴(B). However, the results are superior when combined with the use of EMLA (lidocaine and prilocaine) ⁵⁶(A).

Injections

The administration of nitrous oxide at 50%, combined with local use of EMLA, is associated with lower pain scores during and immediately after intramuscular injection in children, and is superior to the separate administration of each strategy ⁵⁹(A). Furthermore, inhalation of nitrous oxide at 50%, prior to intravenous administration of propofol, reduces the pain associated with injection in children, when compared to the inhalation of 100% oxygen ⁶⁰(A). In children with cerebral

palsy submitted to injection of botulinum toxin A, sedation promoted by the inhalation of nitrous oxide is more effective than midazolam administered by the enteral route ⁶¹(A).

Recommendation: The administration of nitrous oxide, alone or in combination with EMLA is associated with effective sedation and pain relief in children receiving injections ⁵⁹⁻⁶¹(A).

Others

The administration of nitrous oxide at 50% and oxygen combined with local topical anesthesia is safe and effective in sedation and relief of pain and anxiety in children undergoing fiber optic bronchoscopy ⁶²(A).

The administration of nitrous oxide promotes rapid and effective analgesia without heavy sedation and with minimal adverse effects in children undergoing upper endoscopy ⁶³(B). It allows cooperation, and a rapid and adequate examination.

There are no benefits with the use of intravenous morphine or nitrous oxide in children undergoing chest tube removal. There is no difference in the analgesic efficacy of two techniques, which are also not effective in pain relief when used as a single technique ⁶⁴(A).

ADVERSE EFFECTS

Postoperative Nausea and Vomiting

Postoperative nausea and vomiting are among the most common adverse events related to anesthesia and surgery. Their incidence, however, varies depending on the risk profile of the patient and the surgery, as well as the prophylactic measures used ⁶⁵(D).

The probability of occurrence of nausea and vomiting in the recovery room after anesthesia is 2.24 times higher when nitrous oxide is used in adults ⁶⁶(B). Similarly, independent risk factors are identified for postoperative nausea and vomiting, among which is the administration of nitrous oxide ⁶⁷(D), which is also a predictor of nausea and vomiting in patients older than 18 years of age undergoing surgery lasting more than 2 hours ⁶⁸(A). The omission of nitrous oxide may decrease the incidence of symptoms in almost 30%, while the impact of the strategy is linked to patients at high risk for the occurrence of postoperative nausea and vomiting

On the other hand, the addition of nitrous oxide at 70% to sevoflurane ⁶⁹(A) or halothane ⁷⁰(A) is not associated with increased frequency of postoperative nausea and vomiting in children. Similarly, the severity and incidence of vomiting in children did not differ between patients treated with nitrous oxide at 70% and those who did not receive the anesthetic ⁷¹(A). On the contrary, when combined with propofol, nitrous oxide is associated with increased incidence of postoperative vomiting ⁷²(A).

Recommendations: Nitrous oxide does not appear to increase the occurrence of postoperative nausea and vomiting in children when combined with volatile anesthetics ^{69,70}(A). Moreover, the known protective effect of propofol against nausea and vomiting may be lost when it is associated with nitrous oxide ⁷²(A).

TOXIC EFFECTS

Toxicology

There has been clinical evidence of the toxic effects of nitrous oxide for about 50 years, with potential alterations in the health of exposed patients, as well as in the occupational health of healthcare professionals exposed to chronic inhalation (environmental) of this anesthetic ⁷³(D).

Anesthesia with nitrous oxide in rats rapidly inhibited the activity of methionine synthase ⁷⁴(D) and their exposure for 2 hours was associated with a 50% reduction in the activity of methionine synthase ⁷⁵(D). The exposure to nitrous oxide at 50% decreased the activity of the enzyme after 30 minutes, being undetectable after 6 hours. Also in rats, the administration at 50% for one hour reduced enzyme activity to 11% and 18% in both maternal and fetal livers, respectively ⁷⁶(D). Extrapolating these findings to humans should be done carefully, as rats are more sensitive to the inhibitory action of nitrous oxide than humans ⁷⁷(C). Commonly, enzyme activity is recovered 2-4 days after exposure to nitrous oxide ⁷⁴(D).

The inhibition of the methionine synthase enzyme by nitrous oxide occurs through the oxidation of the cobalt ion (Co⁺) of its coenzyme - cobalamin (B₁₂ vitamin) ⁷⁴(D). With the oxidized cobalt cation, B₁₂ vitamin is prevented from acting as a coenzyme of methionine synthase. In addition to the B₁₂ vitamin, methionine synthase also requires 5-methyltetrahydrofolate as a coenzyme, with a crucial role in the biosynthesis of purines and pyrimidines and the metabolism of serine and glycine, which donate methyl groups to cobalamin, forming methylcobalamin, the final donor of methyl groups in the conversion of homocysteine to methionine.

The actual clinical consequences of these biological and pharmacological activities, however, are not yet fully understood. One suggests that the possible alterations secondary to its administration can be expressed as deleterious immunological, hematological, neurological, myocardial, reproductive and infectious effects, among others. The use of nitrous oxide in a prolonged or repeated manner can result in megaloblastic anemia and/or subacute degeneration of the spinal cord ¹(D).

Recommendations: Given the importance of methionine synthase for cell function, due to its contribution to the generation of methyl groups for the synthesis of DNA, RNA, myelin, catecholamines, among others, the interference imposed by nitrous oxide on the metabolism of B₁₂ vitamin and folate demands caution in the case of pediatric patients with known B₁₂ vitamin deficiency (genetic or environmental) or report of

this vitamin deficiency ¹(D). These patients should be recognized in order to determine the need for monitoring these metabolic alterations in the perioperative period.

Neurodegeneration

As a NMDA receptor antagonist, nitrous oxide can promote both neuroprotective actions (against neurodegenerative alterations caused by NMDA agonists) and neurotoxic ones, depending on the circumstances ⁷⁸(D). Another hypothesized mechanism for the neurotoxicity triggered by nitrous oxide is the interference with dopamine release mechanisms ⁷⁹(D). While these findings raise concern about the administration of nitrous oxide in combination with other NMDA antagonists, the risk of neurotoxicity should decrease when its administration is combined with other general anesthetics that exert a GABAergic effect and minimize the possible neurotoxicity of nitrous oxide ⁷⁸(D).

Evidence from animal studies has shown that nitrous oxide may be deleterious to the brain during child development and may be a potential risk to some premature patients and newborns ⁸⁰(D). Studies have suggested that nitrous oxide has neurotoxic effects on immature rat brains by a mechanism involving apoptosis induction, either independently or in combination, enhancing the activity of halogenated anesthetics ⁸⁰(D). Although the exposure to nitrous oxide at 75% did not induce apoptotic degeneration in neonatal rat brain, nitrous oxide exacerbates the injury caused by isoflurane ⁸⁰(D). The combination of nitrous oxide and isoflurane with midazolam administered for 6 hours to young rats caused extensive apoptotic neurodegeneration, as well as memory and learning disorders ⁸¹(D).

However, in this and other studies, administration of nitrous oxide alone did not cause increased apoptosis. Furthermore, the study results may represent, when applied to humans, prolonged exposure such as sedation in the intensive care unit, much higher than that during surgical procedures.

Recommendations: Although studies suggest that nitrous oxide has neurotoxic effects on immature brains, the current evidence of injury is insufficient to contraindicate its use in children. There is no current evidence that its use will adversely affect the neurological development of children ^{80,81}(D).

Hematological and neurological complications

Patients with B₁₂ vitamin deficiency (secondary to resection of the terminal ileum, pernicious anemia or dietary restrictions - vegetarians and those on protein-restriction diets) are at increased risk of developing complications secondary to the metabolic effects of nitrous oxide. Case reports illustrate that

these patients or newborns of mothers with these problems may present hematological and neurological complications after exposure to nitrous oxide ⁸²(D) ^{83,84}(C).

Patients with vitamin B₁₂ deficiency developed different hematological and neurological manifestations, after intraoperative exposure to nitrous oxide ⁸²(D) ^{83,84}(C). Thus, various authors raise the concern about the administration of nitrous oxide to children, given the high prevalence of metabolic defects and vitamin deficiencies in this population.

The inhibition of the methionine synthase enzyme can cause megaloblastic anemia ⁸⁵(D). Patients with deficiency of cobalamin or folate would be particularly at higher risk. Short periods of nitric oxide inhalation (2-6 hours) may result in megaloblastic alterations in the bone marrow of patients with severely impaired health due to dysfunction in methionine and DNA synthesis ⁸⁶(C). After 24 hours of exposure hyperpigmented neutrophils appear, as well as megaloblastic alterations and acute failure of bone marrow activity.

In patients with latent B₁₂ vitamin deficiency, myeloneuropathies, spastic paresthesia, acute funicular myeloid failure and psychiatric manifestations can be seen after exposure to nitrous oxide ⁸⁷(C). While the occurrence of neurological lesion is unlikely with a short-term exposure to nitrous oxide (as in a single surgical procedure), the reduction of methionine synthase activity after repeated exposures caused myelinopathy with medullar degeneration in humans ⁸⁷(C) and animals ⁸⁸(D). Neurological lesions have also been described after anesthesia with nitrous oxide in patient with cobalamin ⁸⁹(C) or folate ⁹⁰(A) deficiency.

The fatal outcome was described in a child aged 3 months with a diagnosis of Type III homocystinuria (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase enzyme defect), exposed to nitrous oxide twice in a period of four days ⁸⁹(C).

It has been presumed that the combination of genetic defect with the inhibition of the methionine synthase enzyme - induced by nitrous oxide - was fatal ⁸⁹(C). Other polymorphisms of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase enzyme are more common. The literature also has reports of myelopathy and macrocytic anemia responsive to folate and B₁₂ vitamin after two exposures to nitrous oxide within a 10-day period ⁹¹(C). Subsequent evaluation showed elevated levels of homocysteine, low B₁₂ vitamin levels and gene mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase enzyme ⁹¹(C).

Recommendations: The effects of nitrous oxide on vitamin B₁₂-dependent pathways in patients with deficiency of the methionine synthase enzyme are not known, but it seems reasonable to avoid its use in children with deficiency of this enzyme, as well as other B₁₂ vitamin metabolism defects ^{83,84,86,87,89}(C) ⁹⁰(A).

Uso do Óxido Nitroso em Pediatria

Leonardo Teixeira Domingues Duarte ¹, Gastão Fernandes Duval Neto ², Florentino Fernandes Mendes ³

Resumo: Duarte LTD, Duval Neto GF, Mendes FF – Uso do Óxido Nitroso em Pediatria.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram realizadas buscas em múltiplas bases de dados (Medline 1965 a 2009; *Cochrane Library*; LILACS) e referências cruzadas com o material levantado para identificação de artigos com melhor desenho metodológico, seguidas de avaliação crítica de seu conteúdo e classificação de acordo com a força da evidência.

As buscas foram realizadas entre dezembro de 2007 e abril de 2008. Para as buscas no *PubMed*, foram utilizadas as seguintes estratégias de pesquisa:

1. Nitrous Oxide [MeSH] AND Pharmacology [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
2. Nitrous Oxide [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
3. Nitrous Oxide [MeSH] AND toxicity [subheading]
4. Nitrous Oxide [MeSH] AND Acute Toxicity Tests [MeSH] OR Toxicity Tests [MeSH]
5. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Toxicity [MeSH] OR Toxic Actions [MeSH]
6. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Interactions [MeSH]
7. Nitrous Oxide [MeSH] AND Food-Drug Interactions [MeSH]
8. Nitrous Oxide [MeSH] AND Herb-Drug Interactions [MeSH]
9. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Postoperative Complications [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
10. Nitrous Oxide [MeSH] AND Child [MeSH]
11. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Child [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

11. Pediatrics [MeSH] OR Neonatology [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]
13. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Pediatrics [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
14. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Neonatology [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
15. Cerebral Palsy [MeSH] AND Child [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]

Foram selecionados os estudos que compararam diferentes classes de drogas anestésicas ou técnicas de sedação em crianças submetidas a procedimentos ou exames diagnósticos com uso de sedação ou anestesia. Também foram selecionados estudos que avaliassem os efeitos farmacológicos do óxido nitroso, a sua interação com outros anestésicos e seus efeitos tóxicos em crianças.

GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência;
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência;
- C:** Relatos ou séries de casos (estudos não controlados);
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, com base em consensos, opiniões de especialistas, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Avaliar as vantagens e desvantagens da administração do óxido nitroso em diferentes procedimentos que demandam sedação e analgesia, bem como sua segurança em crianças.

INTRODUÇÃO

O anestésico inalatório óxido nitroso é um composto inorgânico, inodoro, de estrutura simples e linear, que, em temperatura e pressão ambiente, se apresenta na fase gasosa e é quimicamente estável. O mecanismo de ação do óxido nitroso

Recebido da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Brasil.

1. Mestre, Ciências da Reabilitação; Anestesiologista, Hospital SARAH
2. Doutor, Cirurgia Cardiovascular, Universidade Federal de São Paulo; Professor Titular, Anestesiologia, Departamento de Cirurgia Geral Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas (UFPEl)
3. Doutor, Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; Especialização em Tratamento da Dor, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Professor Adjunto, Anestesiologia, Departamento de Clínica Cirúrgica, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Responsável pelo Centro de Ensino e Treinamento (CET), Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Correspondência para:
Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Rua Professor Alfredo Gomes, 36
Botafogo
22251080 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: rba@sba.com.br

ainda é pouco conhecido, mas certamente envolve vários tipos de receptores entre os quais os dopaminérgicos, α_2 adrenérgicos, benzodiazepínicos e N-metil D-aspartato (NMDA).

O óxido nitroso possui baixa potência anestésica. Precisa ser inalado a uma pressão próxima de 0,7 Atm (530 mm Hg) para resultar em inconsciência em 50% dos pacientes, e acima de 1 Atm para prevenir movimentos musculares durante estímulo nociceptivo de incisão da pele. Devido a essa característica farmacodinâmica, o óxido nitroso é geralmente utilizado em associação com anestésicos venosos ou inalatórios.

Apesar das críticas e alertas expressos na literatura sobre a segurança da sua utilização clínica, o uso do óxido nitroso em anestesia continua frequente em todo o mundo. Os principais fatores que justificam essa situação são as suas indicações bem definidas para uso clínico ¹(D). Além disso, o óxido nitroso é um anestésico muito bem aceito por pacientes pediátricos, tornando possível a indução suave da anestesia sob máscara. O início rápido de ação e breve resolução do efeito, além da ausência de nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade e de contraindicação de uso em pacientes com susceptibilidade à hipertermia maligna, são outras características que tornam o óxido nitroso opção atraente em anestesia pediátrica ¹(D).

INTERAÇÃO COM OUTROS ANESTÉSICOS

Anestésicos Inalatórios

Quais são os efeitos da combinação de anestésicos voláteis e Óxido Nitroso?

O óxido nitroso pode acelerar o tempo de indução da anestesia inalatória. A adição de altas concentrações de óxido nitroso a uma mistura de gases acelera a elevação da pressão parcial do anestésico volátil no final da expiração, bem como da sua pressão parcial arterial ²(B). A presença de altas concentrações de óxido nitroso exerce efeitos de concentração e de segundo gás, facilitando a indução inalatória pura sob máscara, principalmente em anestesia pediátrica. O efeito de segundo gás será tão mais importante com o óxido nitroso quanto menor for a solubilidade do anestésico volátil associado. O óxido nitroso aumenta a captação alveolar do segundo gás na indução da anestesia ou quando do aumento da sua fração inspirada durante o procedimento ³(B).

A adição de concentrações elevadas de óxido nitroso ao sevoflurano durante a indução da anestesia em crianças promove aceleração do equilíbrio entre as concentrações alveolar e inspirada do anestésico volátil ⁴(D). A adição do óxido nitroso a elevadas concentrações de sevoflurano resulta em perda mais rápida da consciência ⁵(B). A combinação de óxido nitroso 70% ao enflurano determina diminuição dos tempos de indução e de despertar da anestesia, além de menor ocorrência de problemas nas vias aéreas na intubação e de depressão respiratória ($P_{et}CO_2$ e apneia) ⁶(B). Por outro lado, a adição de óxido nitroso 50% na indução da anestesia com sevoflurano se associa à maior ocorrência de fenômenos excitatórios ⁷(B).

A indução da anestesia com sevoflurano 8% promove condições anestésicas e ocorrência de eventos adversos semelhantes, independentemente da combinação ou não de óxido nitroso 60% ⁸(B). Não há diferença nos níveis de pressão arterial, frequência cardíaca e oximetria de pulso, bem como na ocorrência de movimento do membro durante a venopunção e de eventos adversos. Igualmente, o tempo de indução, a posição das cordas vocais no momento da intubação traqueal e as condições de intubação, assim como o tempo para despertar, são semelhantes independentemente da combinação do óxido nitroso ⁹(A). Também não há diferença na manutenção da anestesia com sevoflurano quando o óxido nitroso foi omitido da técnica anestésica ¹⁰(A). Não há diferença no consumo de opioides, no tempo para extubação e reorientação, na qualidade do despertar e da analgesia pós-operatória e na ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios se o óxido nitroso for combinado ao sevoflurano ¹⁰(A). O tempo e as condições para intubação traqueal foram semelhantes, a despeito da combinação do óxido nitroso que também não se associou à maior ocorrência de complicações respiratórias, mesmo em crianças com vias aéreas obstrutivas submetidas a amigdalectomias ⁵(B).

A maioria dos dados na literatura aponta para interação aditiva entre o óxido nitroso e os anestésicos voláteis de forma a diminuir a CAM destes anestésicos em adultos e em crianças. O óxido nitroso exerce contribuição aditiva ao halotano, à medida que concentrações crescentes de óxido nitroso são combinadas, reduzindo sua CAM de modo linear ¹¹(B). O óxido nitroso também reduz a CAM do sevoflurano para inserção da máscara laringea em crianças de forma linear e aditiva ¹²(A), promovendo esse efeito a fim de prevenir o movimento durante a laringoscopia e intubação traqueal ¹³(A). A administração de óxido nitroso 33% e 66% diminui linearmente a CAM do sevoflurano em 18% e 40%, respectivamente, na laringoscopia e intubação. A partir de tal efeito poupador do sevoflurano, juntamente com o conhecimento de que a administração de elevadas concentrações de sevoflurano podem determinar efeito epileptogênico, sugere-se que a combinação do óxido nitroso pode reduzir o risco da ocorrência de traçados epileptiformes no eletroencefalograma de crianças durante a administração de sevoflurano ¹⁴(D).

A CAM do desflurano é reduzida em 25% com a administração concomitante de óxido nitroso ¹⁵(B) e a CAM do isoflurano também diminui linearmente em crianças com a administração de concentrações crescentes de óxido nitroso ¹⁶(B).

Recomendações: Apesar da potência anestésica baixa, quando associado a outros anestésicos inalatórios e em concentração inspirada de 60% a 70% em oxigênio, o óxido nitroso acelera o tempo de indução da anestesia (especialmente com agentes voláteis pouco solúveis) ^{5,6}(B), reduz de maneira significativa as necessidades dos mesmos ¹²(A) ^{11,15,16}(B) e permite redução da exposição de pacientes e profissionais da área da saúde aos gases e vapores anestésicos poten-

cialmente tóxicos. Por outro lado, não parece alterar as condições anestésicas produzidas por agentes voláteis^{9,10(A)} e o tempo de despertar, quando combinado a agente pouco solúvel, como o sevoflurano^{10(A)}. Além disso, pode favorecer a ocorrência de fenômenos excitatórios associados ao sevoflurano^{7(B)}.

ANESTÉSICOS VENOSOS

Quais são os tipos de interação que podem ocorrer entre Óxido Nitroso e anestésicos venosos?

A combinação do óxido nitroso à infusão alvo-controlada de propofol permite reduzir em cerca de 25% a concentração plasmática média de propofol necessária para prevenir resposta à incisão cirúrgica^{17(B)}. Igualmente, a inalação de óxido nitroso 66% antes da indução da anestesia com propofol permite reduzir em 44% a dose necessária do hipnótico para a perda da resposta ao comando verbal e o tempo de indução da anestesia^{18(A)}.

A administração de óxido nitroso a crianças sedadas com doses moderadas de hidrato de cloral e hidroxizina, quando comparada à administração de oxigênio, resulta em menos choro e comportamento mais tranquilo, sem potencialização dos efeitos farmacológicos sobre parâmetros como frequência cardíaca, pressão arterial, saturação periférica de oxigênio e CO₂ expirado^{19(B)}. A adição de óxido nitroso 30% ou 50% em crianças sedadas com hidrato de cloral e submetidas a procedimentos dentários deprime a ventilação e resulta frequentemente em sedação profunda^{20(B)}.

Ocorre superposição dos efeitos de opioides e óxido nitroso, de forma que o último reduz o efeito poupador dos opioides sobre a CAM dos anestésicos voláteis em ratos^{21,22(D)}. Quando há administração de dose suficiente de fentanil, a adição subsequente de óxido nitroso ao anestésico volátil não causa redução adicional na CAM^{23(B)}. Por outro lado, resultados aparentemente discrepantes surgem quando o opioide administrado é o remifentanil. A redução da CAM do sevoflurano promovida com a administração de óxido nitroso 60% durante infusão alvo-controlada de remifentanil 1 ng.mL⁻¹ ocorre também quando a sua infusão é aumentada até 3 ng.mL⁻¹^{24(A)}. É possível que a diferença nos resultados se deva aos diferentes mecanismos de ação do fentanil e do remifentanil sobre o receptor NMDA. Enquanto o remifentanil ativa o receptor NMDA, o óxido nitroso, como antagonista NMDA, pode bloquear o efeito ativador do opioide e manter o efeito poupador sobre a CAM.

Recomendações: A combinação do óxido nitroso produz comumente interação aditiva com o propofol para o tempo de indução da anestesia^{18(A)} e sedativos^{19(B)}. Por outro lado, não parece haver interação aditiva com opioides^{23(B)}, exceto se o remifentanil é o agente utilizado^{24(A)}.

Efeitos hemodinâmicos

Quais são os efeitos hemodinâmicos secundários à adição de Óxido Nitroso?

Em adultos, a combinação do óxido nitroso 65% com o isoflurano ou com o sevoflurano causa menos hipotensão que a administração isolada dos mesmos anestésicos voláteis em concentrações proporcionalmente equivalentes^{25(B)}. Devido aos efeitos depressores dos anestésicos voláteis, o efeito poupador determinado pela combinação do óxido nitroso pode proporcionar menor depressão cardiovascular e respiratória, e menor interação com outras drogas^{25(B)}. Igualmente, a adição de óxido nitroso 70% a concentrações plasmáticas crescentes de propofol não altera a pressão arterial até a concentração alvo de propofol exceder 5 µg.mL⁻¹^{26(B)}.

Ao contrário do que ocorre em adultos, a adição de óxido nitroso à anestesia com 1 CAM de halotano ou isoflurano em crianças, não promove sinais cardiovasculares secundários a estimulação simpática^{27(B)}. Na verdade, a adição do óxido nitroso causa redução da frequência cardíaca, pressão arterial média e consequente redução do débito cardíaco. Volume sistólico e fração de ejeção não sofrem alterações com a adição do óxido nitroso.

Recomendações: A combinação do óxido nitroso a anestésicos voláteis reduz a ocorrência de hipotensão quando comparada à administração isolada destes agentes em dose equipotente^{25(B)}. Por outro lado, a combinação de óxido nitroso ao halotano e isoflurano na dose de 1 CAM em crianças causa redução do débito cardíaco^{27(B)}.

Efeitos respiratórios

Quais são os efeitos respiratórios do uso do Óxido Nitroso em crianças?

Os efeitos respiratórios produzidos pelo óxido nitroso em crianças diferem de acordo com o anestésico volátil associado. Enquanto o efeito depressor com o halotano é semelhante quando combinado ao óxido nitroso 50% ou ao oxigênio puro, durante anestesia com enflurano, a combinação do óxido nitroso determina efeito depressor menor^{28(B)}.

O estado da oxigenação antes da intubação traqueal em crianças é determinante para o intervalo de tempo até o surgimento de dessaturação arterial. Dessa forma, a menor fração inspirada de oxigênio associada à inclusão do óxido nitroso na mistura de gases inalados determinará queda mais rápida da saturação de oxigênio na hemoglobina^{29(B)}. Por outro lado, o uso intraoperatório de óxido nitroso 66% não influencia a ocorrência de episódios de dessaturação durante o despertar da anestesia em crianças^{30(A)}. O uso de ar, no lugar do óxido nitroso, com o objetivo de reduzir a formação de atelectasias não encontra respaldo na literatura.

Recomendações: A intensidade do efeito depressor do óxido nitroso sobre a ventilação, quando combinado a anestésicos voláteis, difere na dependência do agente halogenado ²⁸(B). A associação do óxido nitroso determina dessaturação arterial mais rápida durante a intubação traqueal ²⁹(B), mas não altera a sua ocorrência no despertar da anestesia ³⁰(A).

EFEITOS CEREBRAIS

Que efeitos o Óxido Nitroso produz sobre o cérebro da criança?

A adição de óxido nitroso não afeta a reatividade da vasculatura cerebral ao CO₂, durante anestesia com propofol em crianças ³¹(B). Quando é necessária preservação da reatividade vascular cerebral, a combinação de propofol e óxido nitroso é uma alternativa adequada ³¹(B). O óxido nitroso a 65% promove aumento de cerca de 12% da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral durante anestesia alvo-controlada com propofol 3 µg.mL⁻¹ em crianças. O efeito do óxido nitroso sobre a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral é preservado durante a infusão de propofol, enquanto a sua substituição por ar implica em redução de cerca de 14% na velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ³²(B).

Na anestesia com sevoflurano a 1,5 CAM, a adição de óxido nitroso causa diminuição na reatividade cerebrovascular ao CO₂ durante a hipocapnia (fração expirada de CO₂ entre 25 e 35 mmHg) ³³(B). Esse efeito será importante quando a hiperventilação for contemplada para reduzir o volume cerebral em crianças com hipertensão intracraniana ³³(B). A adição de óxido nitroso à anestesia com sevoflurano a 1 CAM promove aumento da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral, que retorna aos valores basais quando da remoção do óxido nitroso ³⁴(B). Ao contrário, na anestesia com 1 CAM de desflurano, a adição de óxido nitroso não altera a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral ³⁵(B).

Recomendação: Os efeitos do óxido nitroso sobre a hemodinâmica cerebral de crianças diferem de acordo com o anestésico combinado. Quando combinado ao propofol, há pequena alteração da reatividade cerebral ³¹(B), enquanto a combinação com agentes voláteis determina maior alteração com menor reatividade cerebrovascular durante a hipocapnia ³¹(B).

Papel do óxido nitroso como técnica de sedação e analgesia

O uso do Óxido Nitroso é uma técnica segura de sedação e analgesia em crianças?

Poucos são os dados existentes na literatura com relação à segurança do uso do óxido nitroso como técnica de sedação e analgesia em crianças. Com relação à profundidade da sedação e incidência de efeitos adversos associados à inalação de óxido nitroso em crianças ³⁶(B), sabe-se que concentra-

ções elevadas do gás (70%) promovem sedação de leve a moderada, com baixa ocorrência de efeitos adversos, e se mostram seguras para a sedação e analgesia, mesmo em crianças abaixo de 3 anos de idade ³⁶(B). A ocorrência de efeitos adversos – a maioria vômitos – não difere entre a administração de óxido nitroso a 50% ou a 70%.

Recomendação: A sedação de crianças promovida pelo óxido nitroso é de profundidade leve e com baixa frequência de efeitos adversos, a maioria vômitos ³⁶(B).

O uso do Óxido Nitroso é uma técnica eficaz de sedação e analgesia em crianças?

O óxido nitroso pode ser usado como método de sedação e analgesia em diferentes situações da prática clínica em crianças, isoladamente ou em combinação a outra técnica de analgesia como fármacos analgésicos, mistura eutética de anestésicos locais (EMLA) e infiltração de lidocaína ³⁷(B).

Crianças podem apresentar dor e ansiedade consideráveis quando submetidas e procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos dolorosos. Pequenos procedimentos cirúrgicos em crianças (punção lombar, aspiração medula óssea, suturas, punções venosas, correção de fraturas, tratamento dentário e procedimentos endoscópicos) requerem controle efetivo da dor, da ansiedade e dos movimentos. A administração de óxido nitroso em concentrações abaixo de 50% é alternativa eficaz à sedação consciente e anestesia geral em pequenos procedimentos cirúrgicos pediátricos. A técnica promove grande alívio da dor e ansiedade, satisfação dos pais, pacientes e equipe assistente, mantém os reflexos protetores e não requer monitorização pós-procedimento ³⁸(D).

Procedimentos dentários

Mais de 90% das crianças submetidas a extrações dentárias concluem o tratamento com sucesso sob sedação com óxido nitroso a 30% ³⁹(B) e a sedação inalatória com esse mesmo gás é efetiva em crianças de diferentes faixas etárias, especialmente em crianças mais velhas que requerem tratamento ortodôntico ou até quatro extrações dentárias ⁴⁰(D). Por outro lado, quando comparada à anestesia geral, a sedação inalatória demanda mais tempo por caso e maior número de sessões de tratamento por paciente.

A inalação de óxido nitroso a 50% por crianças saudáveis é referida como experiência agradável, mas que determina efeitos significativos sobre a capacidade psicomotora ⁴¹(C). A sedação com óxido nitroso a 30% mostra-se superior à administração de midazolam pelas vias venosa (dose máxima de 5 mg) ⁴²(B) ou transmucosa ⁴³(B) em crianças entre 10 e 16 anos de idade submetidas a extrações dentárias. Enquanto as técnicas são equivalentes quanto à eficácia e segurança, o óxido nitroso se associa, porém, a tempos menores para atingir o nível máximo de sedação e para sua recupe-

ração ^{42,43}(B). Além disso, a aceitação da técnica inalatória é maior que a transmucosa devido ao gosto desagradável da solução de midazolam ⁴³(B).

A inalação de óxido nitroso é técnica alternativa para controle da dor e ansiedade em procedimentos dentários e se mostrou segura em relação à anestesia geral. De fato, a administração isolada de óxido nitroso, ou combinada ao sevoflurano em baixa concentração (0,1% a 0,3%), não determina complicações e permite que crianças permaneçam conscientes e responsivas ao comando verbal durante o tratamento dentário e na sala de recuperação ⁴⁴(A).

A combinação da sedação com óxido nitroso a técnicas comportamentais e de distração (por exemplo, videogame) auxiliam no manejo da ansiedade em crianças submetidas a tratamento dentário. A combinação de métodos farmacológicos e não farmacológicos de sedação promove sedação adequada e aumenta a aceitação da criança, ao reduzir a excitação e o medo ⁴⁵(C).

Recomendações: A sedação inalatória com óxido nitroso está bem indicada nos tratamentos dentários de crianças mais velhas e quando menos de quatro extrações dentárias são necessárias⁴⁰(D). Quando administrado por profissionais qualificados através de equipamento adequado, é considerada uma técnica com alta taxa de sucesso³⁹(B) e baixa ocorrência de efeitos adversos e complicações, de forma que pode ser alternativa efetiva e segura à anestesia geral ⁴⁴(A). Todavia, na maioria dos casos, a analgesia promovida pelo óxido nitroso não é suficiente para garantir um tratamento dentário indolor e a suplementação com anestesia local é necessária ⁴⁰(D).

Redução de Fraturas Ósseas

A taxa de sucesso e a intensidade da dor são semelhantes em crianças que necessitam de manipulação incruenta de fraturas do antebraço, quando as técnicas para a analgesia são a inalação de óxido nitroso ou a anestesia regional intravenosa. Analgesia com óxido nitroso permite que o procedimento seja completado mais rapidamente ⁴⁶(B), apesar de não se poder concluir acerca da eficácia do óxido nitroso como técnica de sedação e analgesia em crianças submetidas à redução de fraturas ⁴⁷(A).

Recomendações: Não há dados suficientes para indicar ou contraindicar o uso do óxido nitroso em crianças submetidas a reduções de fraturas.

Procedimentos otorrinolaringológicos

O exame e outros procedimentos otoscópicos são desconfortáveis e, como consequência da dor e da ansiedade, crianças podem não colaborar com o examinador. A inalação ambulatorial de óxido nitroso para sedação e analgesia do exame

e pequenos procedimentos cirúrgicos otológicos em crianças não cooperativas são métodos úteis e eficazes no alívio da dor ⁴⁸(C).

Recomendação: A inalação de óxido nitroso é um método eficaz no alívio do desconforto de procedimentos otológicos em crianças ⁴⁸(C).

Procedimentos urológicos

A sedação com óxido nitroso é efetiva em reduzir a ansiedade e dor durante o cateterismo para uretrocistografia, em crianças e adolescentes entre 4 e 18 anos de idade ⁴⁹(B). A administração de óxido nitroso não causa eventos adversos graves (apneia e dessaturação arterial abaixo de 92%), e a incidência de eventos adversos leves (diaforese, náusea, vômito) é baixa, ocorrendo em 4% dos pacientes ⁵⁰(B).

Quando comparado ao midazolam oral, a inalação de óxido nitroso a 50% é igualmente efetiva e segura no alívio da dor e ansiedade associadas à uretrocistografia, em crianças acima de 3 anos de idade ⁵¹(A). Todavia, o óxido nitroso permite início mais rápido da sedação e recuperação mais curta.

Recomendação: A sedação com óxido nitroso permite reduzir a ansiedade relacionada ao cateterismo para uretrocistografia ^{49,50}(B) e sua eficácia é semelhante à sedação oral com midazolam ⁵¹(A).

Suturas da pele

A administração de óxido nitroso a 50% em crianças submetidas a reparos de lacerações da pele permite a redução dos escores de dor e de ansiedade ⁵²(B). O uso do óxido nitroso também é superior ao midazolam oral em suturas de lacerações da face, ao promover escores menores de dor durante a limpeza da ferida e injeção do anestésico local, além de promover recuperação mais rápida e menos efeitos adversos em crianças entre 2 e 6 anos de idade ⁵³(A).

Recomendação: A administração de óxido nitroso é eficaz e superior à sedação oral com midazolam para realização de suturas da pele de crianças ⁵³(A).

Venopunção

A administração de óxido nitroso a 50% ou 70% é efetiva para a diminuição da dor e ansiedade associadas à venopunção em crianças. O uso da concentração mais elevada, entretanto, se associa a maior frequência de eventos adversos ⁵⁴(B). A combinação da inalação de óxido nitroso a 50% e mistura eutética de anestésicos locais (lidocaína e prilocaína) é efetiva para a inserção de cateter venoso central em crianças e apresenta efeitos adversos limitados (euforia 14%, sedação profunda 4%, náuseas e vômitos 2% e alucinações 2%) ⁵⁵(B).

A terapia conjunta com óxido nitroso a 50% e EMLA é superior aos dois tratamentos isolados para a canulação venosa, e está associada a escores menores de dor em crianças com idade entre 8 e 15 anos. Por outro lado, não há diferença quando as duas técnicas são aplicadas isoladamente ^{56(A)}. O alívio da dor produzido pela inalação de óxido nitroso a 70% em crianças entre 6 e 11 anos de idade, a facilidade técnica e a eficácia são semelhantes àqueles produzidos pela aplicação de EMLA ^{57(B)}. Por outro lado, há também evidências de que a inalação de óxido nitroso a 70% é superior à aplicação de EMLA, promovendo escores menores de dor durante a canulação venosa ^{58(A)}.

Recomendações: A inalação de óxido nitroso mostrou-se eficaz no alívio da dor associada à venopunção em crianças ^{54(B)}. Porém, os resultados são superiores quando combinado à aplicação EMLA (lidocaína e prilocaína) ^{56(A)}.

Injeções

A administração de óxido nitroso a 50%, combinada à aplicação local de EMLA, está associada a escores menores de dor durante e logo após injeção intramuscular em crianças, e é superior à administração isolada de cada estratégia ^{59(A)}. Além disso, a inalação de óxido nitroso a 50%, previamente à administração venosa de propofol, reduz a dor associada à injeção em crianças, quando comparado à inalação de oxigênio 100% ^{60(A)}. Em crianças com paralisia cerebral submetidas à injeção de toxina botulínica A, a sedação promovida pela inalação de óxido nitroso é mais eficaz que o midazolam administrado pela via enteral ^{61(A)}.

Recomendação: A administração de óxido nitroso, isolado ou em combinação com EMLA, se associa a sedação eficaz e alívio da dor em crianças submetidas a injeções ^{59-61(A)}.

Outros

A administração de mistura de óxido nitroso a 50% e oxigênio, combinada a anestesia local tópica, é segura e eficaz na sedação e alívio da dor e ansiedade em crianças submetidas à broncoscopia por fibra óptica ^{62(A)}.

A administração de óxido nitroso promove analgesia rápida e eficaz, sem sedação profunda e com efeitos adversos mínimos, em crianças submetidas à endoscopia digestiva alta ^{63(B)}. Permite cooperação, realização rápida e adequada do exame.

Não há benefícios com o uso de morfina venosa ou óxido nitroso em crianças submetidas à retirada de dreno torácico. Não há diferença na eficácia analgésica das duas técnicas, que também não são efetivas no alívio da dor quando utilizadas como técnica única ^{64(A)}.

EFEITOS ADVERSOS

Náuseas e Vômitos Pós-operatórios

As náuseas e vômitos pós-operatórios estão entre os eventos adversos mais comumente relacionados à anestesia e cirurgia. Sua incidência, entretanto, varia na dependência do perfil de risco do paciente e da cirurgia, além das medidas profiláticas utilizadas ^{65(D)}.

A probabilidade da ocorrência de náuseas e vômitos na sala de recuperação pós-anestésica é 2,24 vezes maior quando o óxido nitroso é usado em adultos ^{66(B)}. De forma semelhante, são identificados fatores de risco independentes para náuseas e vômitos pós-operatórios, entre os quais está a administração de óxido nitroso ^{67(D)} que também é fator preditor da ocorrência de náuseas e vômitos em pacientes com mais de 18 anos de idade submetidos a cirurgias com duração superior a 2 horas ^{68(A)}. A omissão do óxido nitroso pode diminuir a incidência da sintomatologia em quase 30%, enquanto o impacto da estratégia esteja ligado a pacientes com alto risco para a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios.

Por outro lado, a adição de óxido nitroso a 70% ao sevoflurano ^{69(A)} ou ao halotano ^{70(A)} não está associada à frequência maior de náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças. De forma semelhante, a incidência e gravidade de vômitos em crianças não diferem entre pacientes tratados com óxido nitroso a 70% e aqueles que não receberam o anestésico ^{71(A)}. Ao contrário, quando combinado ao propofol, o óxido nitroso está associado ao aumento da ocorrência de vômitos pós-operatórios ^{72(A)}.

Recomendações: O óxido nitroso não parece aumentar a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças quando associado a anestésicos voláteis ^{69,70(A)}. Por outro lado, o conhecido efeito protetor do propofol contra náuseas e vômitos pode ser perdido ao ser associado ao óxido nitroso ^{72(A)}.

EFEITOS TÓXICOS

Toxicologia

Há cerca de 50 anos existem evidências clínicas dos efeitos toxicológicos do óxido nitroso com potenciais alterações na saúde de pacientes expostos, bem como na saúde ocupacional de profissionais da área da saúde expostos a inalação crônica (ambiental) desse anestésico ^{73(D)}.

A anestesia com óxido nitroso em ratos inibiu rapidamente a atividade da metionina sintetase ^{74(D)} e a sua exposição por 2 horas se associou à redução de 50% na atividade da metionina sintetase ^{75(D)}. A exposição ao óxido nitroso a 50% diminuiu a atividade da enzima após 30 minutos, sendo indetectável após 6 horas. Também em ratos, a administração a 50%, por uma hora, reduziu a atividade da enzima a 11% e 18% nos fígados materno e fetal, respectivamente ^{76(D)}. A

extrapolação desses achados para o gênero humano deve ser cuidadosa, pois os ratos mostraram-se mais sensíveis à ação inibitória do óxido nitroso do que o homem^{77(C)}. Comumente, a atividade enzimática é recuperada 2 a 4 dias após a exposição ao óxido nitroso^{74(D)}.

A inibição da atividade da enzima metionina sintetase pelo óxido nitroso ocorre por meio da oxidação do íon cobalto (Co⁺) de sua coenzima – a cobalamina (vitamina B₁₂)^{74(D)}. Com o cátion cobalto oxidado, a vitamina B₁₂ é impedida de agir como coenzima da metionina sintetase. Além da vitamina B₁₂, a metionina sintetase também requer 5-metiltetra-hidrofolato como coenzima, e com participação crucial na biossíntese das pirimidinas e purinas e no metabolismo das serinas e glicinas, que doam grupos metil para a cobalamina, formando metilcobalamina, doadora final dos grupos metil na conversão da homocisteína em metionina.

As consequências clínicas reais de tais atividades biológicas e farmacológicas, entretanto, ainda não estão totalmente entendidas, mas sugere-se que as possíveis alterações secundárias a sua administração podem se expressar como efeitos deletérios imunológicos, hematológicos, neurológicos, miocárdicos, infecciosos e reprodutivos, entre outros. A utilização do óxido nitroso, de maneira prolongada ou repetida, pode resultar em anemia megaloblástica e/ou degeneração subaguda da medula espinhal^{1(D)}.

Recomendações: Dada a importância da metionina sintetase para o funcionamento celular, pela sua contribuição para a geração de grupamentos metil para a síntese do DNA, RNA, mielina, catecolaminas, entre outros, a interferência imposta pelo óxido nitroso sobre o metabolismo da vitamina B₁₂ e folato demanda cuidado no caso de pacientes pediátricos com reconhecida deficiência de vitamina B₁₂ (genética ou ambiental) ou relato de deficiência dessa vitamina^{1(D)}. Tais pacientes devem ser reconhecidos, a fim de se determinar a necessidade de monitorização das referidas alterações metabólicas no período perioperatório.

Neurodegeneração

Enquanto antagonista dos receptores NMDA, o óxido nitroso pode promover ações tanto neuroprotetoras (contra alterações neurodegenerativas causadas por agonistas NMDA) quanto neurotóxicas, a depender das circunstâncias^{78(D)}. Outro mecanismo aventado para a neurotoxicidade desencadeada pelo óxido nitroso é a interferência sobre os mecanismos de liberação de dopamina^{79(D)}. Enquanto esses achados suscitam preocupação com a administração do óxido nitroso em combinação a outros antagonistas NMDA, o risco de neurotoxicidade deve diminuir quando da sua administração combinada a outros anestésicos gerais que exercem efeitos GABAérgicos e minimizam a possível neurotoxicidade do óxido nitroso^{78(D)}.

Evidências em estudos animais demonstraram que o óxido nitroso pode ser deletério ao cérebro durante o desenvolvimento da criança, podendo ser um risco potencial a alguns

pacientes prematuros e recém-nascidos^{80(D)}. Estudos sugerem que o óxido nitroso apresenta efeitos neurotóxicos em cérebros imaturos de ratos através de mecanismo que envolve a indução de apoptose, seja independentemente, seja em combinação e potencializando a ação dos anestésicos halogenados^{80(D)}. Apesar da exposição ao óxido nitroso em concentrações até 75% não ter induzido degeneração apoptótica em cérebros de ratos neonatos, o óxido nitroso exacerbou a lesão causada pelo isoflurano^{80(D)}. A combinação do óxido nitroso ao midazolam e isoflurano, administrada por 6 horas a ratos jovens, causou extensa neurodegeneração apoptótica, além de disfunções de memória e aprendizado^{81(D)}. Todavia, nesse e em outros estudos, a administração isolada do óxido nitroso não causou aumento da apoptose. Além disso, os resultados do estudo podem representar, quando aplicado a humanos, exposição prolongada, como em sedação na unidade de terapia intensiva, bem maior que aquela durante o procedimento cirúrgico.

Recomendações: Apesar de estudos sugerirem que o óxido nitroso apresenta efeitos neurotóxicos em cérebros imaturos, a evidência atual de lesão é insuficiente para contraindicar seu uso pediátrico. Não há evidências na atualidade de que seu uso afete negativamente o desenvolvimento neurológico de crianças^{80,81(D)}.

Complicações hematológicas e neurológicas

Pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ (secundária a ressecção do íleo terminal, anemia perniciosa ou restrição alimentar – vegetarianos e restrição de proteínas) estão sob maior risco de desenvolverem complicações secundárias aos efeitos metabólicos do óxido nitroso. Relatos de casos ilustram que esses pacientes, ou mesmo recém-nascidos de mães com tais problemas, podem apresentar complicações hematológicas e neurológicas após exposição ao óxido nitroso^{82(D)}^{83,84(C)}.

Pacientes com deficiência de vitamina B₁₂ desenvolveram diferentes manifestações neurológicas e hematológicas, após exposição intraoperatória ao óxido nitroso^{82(D)}^{83,84(C)}. Assim, diferentes autores levantam suspeita sobre a administração do óxido nitroso a crianças, dada a grande prevalência de defeitos metabólicos e deficiências vitamínicas nessa população de pacientes.

A inibição da atividade da enzima metionina sintetase pode causar anemia megaloblástica^{85(D)}. Pacientes com deficiência de cobalamina ou de folato estariam sob risco especialmente mais elevado. Curtos períodos de inalação de óxido nitroso (2 a 6 horas) podem resultar em alterações megaloblásticas na medula óssea de pacientes com saúde gravemente comprometida, por disfunção na síntese de metionina e DNA^{86(C)}. Após 24 horas de exposição aparecem neutrófilos hiperpigmentados, alterações megaloblásticas e insuficiência aguda da atividade da medula óssea.

Em pacientes com deficiência latente de vitamina B₁₂, mieloneuropatias, parestesias espásticas, insuficiências funicu-

lares mieloides agudas e manifestações psiquiátricas podem ser vistas após exposição ao óxido nitroso ⁸⁷(C). Enquanto a ocorrência de lesão neurológica é improvável quando da exposição de curta duração ao óxido nitroso (como em um único procedimento cirúrgico), a redução da atividade da metionina sintetase após repetidas exposições causou mielopatia com degeneração medular em humanos ⁸⁷(C) e em animais ⁸⁸(D). Lesão neurológica também foi descrita após anestesia com óxido nitroso em paciente com deficiência de cobalamina ⁸⁹(C) ou de folato ⁹⁰(A).

O desfecho fatal foi descrito em criança de 3 meses de idade, com diagnóstico de homocistinúria tipo III (defeito da enzima 5, 10-metilenotetra-hidrofolato redutase), exposta ao óxido nitroso por duas ocasiões em período de 4 dias ⁸⁹(C). Assumiu-se que a combinação do defeito genético com a inibição da enzima metionina sintetase – induzida pelo óxido nitroso – foi fatal ⁸⁹(C). Outros polimorfismos da enzima 5, 10-metilenotetra-hidrofolato redutase são ainda mais comuns. A literatura apresenta também relato de mielopatia e anemia macrocítica responsiva ao folato e à vitamina B₁₂ após duas exposições ao óxido nitroso em intervalo de 10 dias ⁹¹(C). Avaliação subsequente demonstrou níveis elevados de homocisteína, níveis baixos de vitamina B₁₂ e mutação do gene da enzima metilenotetra-hidrofolato redutase ⁹¹(C).

Recomendações: Os efeitos do óxido nitroso sobre as vias dependentes de vitamina B₁₂ em pacientes com deficiência da enzima metionina sintetase não são conhecidos, mas parece razoável evitar seu uso em crianças com deficiência da enzima, assim como em outros defeitos do metabolismo da vitamina B₁₂ ^{83,84,86,87,89}(C) ⁹⁰(A).

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- Myles PS, Leslie K, Silbert B, Paech M, Peyton P – A review of the risks and benefits of nitrous oxide in current anaesthetic practice. *Anaesth Intensive Care*, 2004;32:165-172. (D)
- Peyton PJ, Horriat M, Robinson GJ, Pierce R, Thompson BR – Magnitude of the second gas effect on arterial sevoflurane partial pressure. *Anesthesiology*, 2008;108:381-387.(B)
- Tunstall ME, Hawksworth GM – Halothane uptake and nitrous oxide concentration. Arterial halothane levels during Caesarean section. *Anaesthesia*, 1981;36:177-182. (B)
- Goldman LJ – Anesthetic uptake of sevoflurane and nitrous oxide during an inhaled induction in children. *Anesth Analg*, 2003;96:400-406. (D)
- Dubois MC, Piat V, Constant I, Lamblin O, Murat I – Comparison of three techniques for induction of anaesthesia with sevoflurane in children. *Paediatr Anaesth*, 1999;9:19-23.(B)
- Sigurdsson GH – Respiratory depression during enflurane anaesthesia in children: influence of the nitrous oxide concentration. *Eur J Anaesthesiol*, 1986;3:87-94.(B)
- O'Shea H, Moultrie S, Drummond GB – Influence of nitrous oxide on induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth*, 2001;87:286-288.(B)
- Fernandez-Alcantud J, Sanabria Carretero P, Rodriguez Pérez E, Planas Roca A – Anesthetic induction with nitrous-oxide-free sevoflurane in pediatric patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2008;55:69-74.(B)
- Sarner JB, Levine M, Davis PJ, Lerman J, Cook DR, Motoyama EK – Clinical characteristics of sevoflurane in children. A comparison with halothane. *Anesthesiology*, 1995;82:38-46.(A)
- Rocca G, Montecchi C, Baisi F, Monaco S, Romboli D, Gasparetto A – N2O-free sevoflurane anesthesia. Clinical evaluation. *Minerva Anesthesiol*, 2000;66:611-9.(A)
- Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB, Dull DL – Additive contribution of nitrous oxide to halothane MAC in infants and children. *Anesth Analg*, 1990;71:120-124. (B)
- Kihara S, Yaguchi Y, Inomata S et al. – Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology*, 2003;99:1055-1058.(A)
- Swan HD, Crawford MW, Pua HL, Stephens D, Lerman J – Additive contribution of nitrous oxide to sevoflurane minimum alveolar concentration for tracheal intubation in children. *Anesthesiology*, 1999;91:667-671.(A)
- Bordes M, Cros AM – Inhalation induction with sevoflurane in paediatrics: what is new? *Ann Fr Anesth Reanim*, 2006;25:413-416.(D)
- Fisher DM, Zwass MS – MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*, 1992;76:354-356.(B)
- Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB – The additive contribution of nitrous oxide to isoflurane MAC in infants and children. *Anesthesiology*, 1991;75:186-190.(B)
- Davidson JA, Macleod AD, Howie JC, White M, Kenny GN – Effective concentration 50 for propofol with and without 67% nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1993;37:458-464.(B)
- Ng JM, Hwang NC – Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirements of propofol. *Anesth Analg*, 2000;90:1213-1216.(A)
- McCann W, Wilson S, Larsen P, Stehle B – The effects of nitrous oxide on behavior and physiological parameters during conscious sedation with a moderate dose of chloral hydrate and hydroxyzine. *Pediatr Dent*, 1996;18:35-41.(B)
- Litman RS, Kottra JA, Verga KA, Berkowitz RJ, Ward DS – Chloral hydrate sedation: the additive sedative and respiratory depressant effects of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 1998;86:724-728.(B)
- Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K – Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology*, 2003;99:708-715.(D)
- Santos M, Kuncar V, Martinez-Taboada F, Tendillo FJ – Large concentrations of nitrous oxide decrease the isoflurane minimum alveolar concentration sparing effect of morphine in the rat. *Anesth Analg*, 2005;100:404-408.(D)
- Ghouri AF, White PF – Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg*, 1991;72:377-781.(B)
- Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano G, Torri G – Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/ml) of remifentanyl on MAC(BAR) of sevoflurane. *Anesthesiology*, 2004;100:255-259.(A)
- Inada T, Inada K, Kawachi S, Takubo K, Tai M, Yasugi H – Haemodynamic comparison of sevoflurane and isoflurane anaesthesia in surgical patients. *Can J Anaesth*, 1997;44:140-145.(B)
- Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R – Nitrous oxide produces minimal hemodynamic changes in patients receiving a propofol-based anesthetic: an esophageal Doppler ultrasound study. *Can J Anaesth*, 2003;50:649-652.(B)
- Murray DJ, Forbes RB, Dull DL, Mahoney LT – Hemodynamic responses to nitrous oxide during inhalation anesthesia in pediatric patients. *J Clin Anesth*, 1991;3:14-19.(B)
- Murat I, Le BF, Chaussain M, Saint-Maurice C – Respiratory effects of nitrous oxide during halothane or enflurane anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988;32:186-192.(B)
- Kinouchi K, Fukumitsu K, Tashiro C, Takauchi Y, Ohashi Y, Nishida T – Duration of apnoea in anaesthetized children required for desaturation of haemoglobin to 95%: comparison of three different breathing gases. *Paediatr Anaesth*, 1995;5:115-119.(B)
- Elwood T, Hutchinson E – Oxygen in nitrogen versus nitrous oxide during pediatric general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin*, 2001;39:59-64.(A)
- Karsli C, Wilson-Smith E, Luginbuehl I, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during propofol anesthesia. *Anesth Analg*, 2003;97:694-698.(B)
- Wilson-Smith E, Karsli C, Luginbuehl IA, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anesthetized with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:307-311.(B)

33. Wilson-Smith E, Karsli C, Luginbuehl I, Bissonnette B – Effect of nitrous oxide on cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in children during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2003;91:190-195.(B)
34. Rowney DA, Fairgrieve R, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with sevoflurane. *Anaesthesia*, 2004;59:10-14.(B)
35. Karsli C, Luginbuehl IA, Bissonnette B – The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with desflurane. *Anaesthesia*, 2003;58:24-27.(B)
36. Babl FE, Oakley E, Seaman C, Barnett P, Sharwood LN – High-concentration nitrous oxide for procedural sedation in children: adverse events and depth of sedation. *Pediatrics*, 2008;121:e528-e532.(B)
37. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tournaire B, Murat I – Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*, 2000;105:E47.(B)
38. Burnweit C, Diana-Zerpa JA, Nahmad MH et al. – Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? *J Pediatr Surg*, 2004;39:495-499.(D)
39. Foley J – A prospective study of the use of nitrous oxide inhalation sedation for dental treatment in anxious children. *Eur J Paediatr Dent*, 2005;6:121-128.(B)
40. Lyratzopoulos G, Blain KM – Inhalation sedation with nitrous oxide as an alternative to dental general anaesthesia for children. *J Public Health Med*, 2003;25:303-312.(D)
41. Hout MI, Limb R, Livingston RL – Clinical effects of nitrous oxide conscious sedation in children. *Pediatr Dent*, 2004;26:29-36.(C)
42. Wilson KE, Girdler NM, Welbury RR – Randomized, controlled, cross-over clinical trial comparing intravenous midazolam sedation with nitrous oxide sedation in children undergoing dental extractions. *Br J Anaesth*, 2003;91:850-856.(B)
43. Wilson KE, Welbury RR, Girdler NM – Comparison of transmucosal midazolam with inhalation sedation for dental extractions in children. A randomized, cross-over, clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007;51:1062-1067.(B)
44. Lahoud GY, Averley PA – Comparison of sevoflurane and nitrous oxide mixture with nitrous oxide alone for inhalation conscious sedation in children having dental treatment: a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2002;57:446-450.(A)
45. Denman WT, Tuason PM, Ahmed MI, Brennen LM, Cepeda MS, Carr DB – The PediSedate device, a novel approach to pediatric sedation that provides distraction and inhaled nitrous oxide: clinical evaluation in a large case series. *Paediatr Anaesth*, 2007;17:162-166.(C)
46. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation. *J Pediatr Orthop*, 1996;16:187-191.(B)
47. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM – Sedation and analgesia for pediatric fracture reduction in the emergency department: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006;160:46-51.(A)
48. Fishman G, Botzer E, Marouani N, DeRowe A – Nitrous oxide-oxygen inhalation for outpatient otologic examination and minor procedures performed on the uncooperative child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005;69:501-504.(C)
49. Zier JL, Kvam KA, Kurachek SC, Finkelstein M – Sedation with nitrous oxide compared with no sedation during catheterization for urologic imaging in children. *Pediatr Radiol*, 2007;37:678-684.(B)
50. Zier JL, Drake GJ, McCormick PC, Clinch KM, Cornfield DN – Case-series of nurse-administered nitrous oxide for urinary catheterization in children. *Anesth Analg*, 2007;104:876-879.(B)
51. Keidan I, Zaslansky R, Weinberg M et al. – Sedation during voiding cystourethrography: comparison of the efficacy and safety of using oral midazolam and continuous flow nitrous oxide. *J Urol*, 2005;174:1598-1600.(A)
52. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM – Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med*, 1998;5:112-117.(B)
53. Luhmann JD, Kennedy RM, Porter FL, Miller JP, Jaffe DM – A randomized clinical trial of continuous-flow nitrous oxide and midazolam for sedation of young children during laceration repair. *Ann Emerg Med*, 2001;37:20-27.(A)
54. Henderson JM, Spence DG, Komocar LM, Bonn GE, Stenstrom RJ – Administration of nitrous oxide to pediatric patients provides analgesia for venous cannulation. *Anesthesiology*, 1990;72:269-271.(B)
55. Abdelkefi A, Abdennebi YB, Mellouli F et al. – Effectiveness of fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture and EMLA cream for insertion of central venous catheters in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2004;43:777-779.(B)
56. Hee HI, Goy RW, Ng AS – Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination. *Paediatr Anaesth*, 2003;13:210-216.(A)
57. Paut O, Calmejeane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J – EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg*, 2001;93:590-593.(B)
58. Vetter TR – A comparison of EMLA cream versus nitrous oxide for pediatric venous cannulation. *J Clin Anesth*, 1995;7:486-490.(A)
59. Carbajal R, Biran V, Lenclen R et al. – EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics*, 2008;121:e1591-e1598.(A)
60. Beh T, Splinter W, Kim J – In children, nitrous oxide decreases pain on injection of propofol mixed with lidocaine. *Can J Anaesth*, 2002;49:1061-1063.(A)
61. Zier JL, Rivard PF, Krach LE, Wendorf HR – Effectiveness of sedation using nitrous oxide compared with enteral midazolam for botulinum toxin A injections in children. *Dev Med Child Neurol*, 2008;50:854-858.(A)
62. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tournaire B, Koscielny S, Clément A – The efficacy of premixed nitrous oxide and oxygen for fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients: a randomized, double-blind, controlled study. *Chest*, 2004;125:315-321.(A)
63. Michaud L, Gottrand F, Ganga-Zandzou PS et al. – Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999;28:310-314.(B)
64. Bruce E, Franck L, Howard RF – The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth*, 2006;16:302-308.(A)
65. Kovac AL – Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*, 2000;59:213-243.(D)
66. Junger A, Hartmann B, Benson M – The use of an anesthesia information management system for prediction of antiemetic rescue treatment at the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*, 2001;92:1203-1209.(B)
67. Gan T – Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg*, 2006;102:1884-1898.(D)
68. Leslie K, Myles P, Chan M; ENIGMA Trial Group – Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2008;101:498-505.(A)
69. Bortone L, Picetti E, Mergoni M – Anaesthesia with sevoflurane in children: nitrous oxide does not increase postoperative vomiting. *Paediatr Anaesth*, 2002;12:775-779.(A)
70. Splinter WM, Komocar L – Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. *Anesth Analg*, 1997;84:506-508.(A)
71. Pandit UA, Malviya S, Lewis IH – Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. *Anesth Analg*, 1995;80:230-233.(A)
72. Crawford MW, Lerman J, Sloan MH, Sikich N, Halpern L, Bissonnette B – Recovery characteristics of propofol anaesthesia, with and without nitrous oxide: a comparison with halothane/nitrous oxide anaesthesia in children. *Paediatr Anaesth*, 1998;8:49-54.(A)
73. Linde HW, Bruce DL – Occupational exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology*, 1969;30:363-8.(D)
74. Deacon R, Lumb M, Perry J et al. Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem*, 1980;104:419-23.(D)
75. Nunn JF – Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesth*, 1987;59:3-13.(D)
76. Baden JM, Serra M, Mazze RI – Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth*, 1984;56:523-526.(D)

77. Royston BD, Nunn JF, Weinbren HK, Royston D, Cormack RS – Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1988;68:213-216.(C)
 78. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S et al. – Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*, 1998;4:460-463.(D)
 79. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M et al. – The differential effects of nitrous oxide and xenon on extracellular dopamine levels in the rat nucleus accumbens: a microdialysis study. *Anesth Analg*, 2006;103:1459-1463.(D)
 80. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y et al. – Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*, 2003;23:876-882.(D)
 81. Ma D, Williamson P, Januszewski A et al. – Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology*, 2007;106:746-753.(D)
 82. Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ – Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr*, 2000;137:427-428.(D)
 83. McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR – Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, 2000;93:1549-1550.(C)
 84. Rosener M, Dichgans J – Severe combined degeneration of the spinal cord after nitrous oxide anaesthesia in a vegetarian. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996;60:354.(C)
 85. Reynolds E – Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*, 2006;5:949-960.(D)
 86. Amos RJ, Hinds CJ, Amess JA, Molin DL – Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone-marrow change in patients receiving intensive care. *Lancet*, 1982;2:835-838.(C)
 87. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S – Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ*, 2004;328:1364-1365.(C)
 88. Weir DG, Keating S, Molloy A et al. – Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem*, 1988;51:1949-1952.(D)
 89. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K – Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med*, 2003;349:45-50.(C)
 90. Deleu D, Louon A, Sivagnanam S et al. – Long-term effects of nitrous oxide anaesthesia on laboratory and clinical parameters in elderly Omani patients: a randomized double-blind study. *J Clin Pharm Ther*, 2000;25:271-277.(A)
 91. Lacassie HJ, Nazar C, Yonish B, Sandoval P, Muir HA, Mellado P – Reversible nitrous oxide myelopathy and a polymorphism in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Anaesth*, 2006;96:222-225.(C)
1. Nitrous Oxide [MeSH] AND Pharmacology [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
 2. Nitrous Oxide [MeSH] AND Toxicology [MeSH]
 3. Nitrous Oxide [MeSH] AND toxicity [subheading]
 4. Nitrous Oxide [MeSH] AND Acute Toxicity Tests [MeSH] OR Toxicity Tests [MeSH]
 5. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Toxicity [MeSH] OR Toxic Actions [MeSH]
 6. Nitrous Oxide [MeSH] AND Drug Interactions [MeSH]
 7. Nitrous Oxide [MeSH] AND Food-Drug Interactions [MeSH]
 8. Nitrous Oxide [MeSH] AND Herb-Drug Interactions [MeSH]
 9. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Postoperative Complications [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
 10. Nitrous Oxide [MeSH] AND Child [MeSH]
 11. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Child [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
 12. Pediatrics [MeSH] OR Neonatology [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]
 13. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Pediatrics [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
 14. Nitrous Oxide [MeSH] AND Anesthesia, General [MeSH] AND Neonatology [MeSH] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]
 15. Cerebral Palsy [MeSH] AND Child [MeSH] AND Nitrous Oxide [MeSH]

Se seleccionaron los estudios que compararon diferentes clases de fármacos anestésicos, o las técnicas de sedación en niños sometidos a procedimientos o exámenes diagnósticos con el uso de sedación o anestesia. También fueron seleccionados estudios que evaluaran los efectos farmacológicos del óxido nitroso, su interacción con los otros anestésicos y sus efectos tóxicos en niños.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN Y FUERZA DE EVIDENCIA

- A:** Estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia;
- B:** Estudios experimentales u observacionales de menor consistencia;
- C:** Relatos o series de casos (estudios no controlados);
- D:** Opinión que no tiene una evaluación crítica, con base en los consensos, opiniones de expertos, estudios fisiológicos o modelos animales.

OBJETIVO

Evaluar las ventajas y desventajas de la administración del óxido nitroso en diferentes procedimientos que exigen una sedación y una analgesia, como también su seguridad en los niños.

Resumen: Duarte LTD, Duval Neto GF, Mendes FF – Uso del Óxido Nitroso en Pediatría.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE EVIDENCIA

Fueron realizadas búsquedas en múltiples bases de datos (Medline desde 1965 a 2009; *Cochrane Library*; LILACS) y referencias cruzadas con el material investigado para la identificación de los artículos con el mejor esquema metodológico, seguidas de una evaluación crítica de su contenido y clasificación de acuerdo con la fuerza de la evidencia.

Las búsquedas fueron realizadas entre diciembre de 2007 y abril de 2008. Para las búsquedas en el *PubMed*, fueron utilizadas las siguientes estrategias de investigación: