

Uso do Óxido Nitroso em Pediatria

Autoria: Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Elaboração Final: 30 de julho de 2012

Participantes: Duarte LTD, Duval Neto GF, Mendes FF,
Duarte NMC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas em múltiplas bases de dados (Medline 1965 a 2009; Base de dados da 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]
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]

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 a interação do óxido nitroso com outros anestésicos, os efeitos farmacológicos do óxido nitroso e seus efeitos tóxicos em crianças.

GRAU 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, baseada 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.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O anestésico inalatório óxido nitroso é 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 ainda é pouco conhecido, mas certamente envolve vários tipos de receptores, entre os quais os dopaminérgicos, $\alpha 2$ adrenérgicos, benzodiazepínicos e NMDA.

O óxido nitroso possui baixa potência anestésica. Precisa ser inalado à pressão próxima de 0,7 atm (530 mmHg) para resultar em inconsciência em 50% dos pacientes, e acima de 1 atm para prevenir movimentos musculares durante estímulo nociceptivo de incisão da pele. Em decorrência dessa 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 bem definidas indicações para uso clínico¹(D). Além disso, o óxido nitroso é anestésico muito bem aceito por pacientes pediátricos, tornando possível indução suave da anestesia sob máscara. O início rápido de ação e breve resolução do efeito, além da ausência de nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade e ausência de contraindicação do seu uso em pacientes com susceptibilidade à hipertermia maligna, são outras características que tornam o óxido nitroso opção atraente em anestesia pediátrica¹(D).

INTERAÇÃO COM OUTROS ANESTÉSICOS

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

1. 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 arterial²(B). A presença de altas concentrações de óxido nitroso exerce efeitos de concentração e de segundo gás e facilita 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 de sua fração inspirada durante a anestesia³(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 volátil⁴(D). A adição do óxido nitroso a elevadas concentrações de sevoflurano resulta em perda mais rápida da consciência⁵(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 (PetCO₂ e apneia)⁶(B). Por outro lado, a adição de óxido nitroso 50% na indução da anestesia com sevoflurano se associa a maior ocorrência de fenômenos excitatórios⁷(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, bem como o tempo para despertar são semelhantes independentemente da combinação do óxido nitroso⁹(A). Também não há diferença na manutenção da anestesia com sevoflurano quando o óxido nitroso foi omitido da técnica anestésica¹⁰(A). O consumo de opioides, tempo para extubação e reorientação, qualidade do despertar e da analgesia pós-operatória e a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios não diferem se o óxido nitroso foi combinado ao sevoflurano¹⁰(A). O tempo e as condições para intubação traqueal foram semelhantes, a despeito da combinação do óxido nitroso, que também não se associou a maior ocorrência de complicações respiratórias, mesmo em crianças com via aérea obstrutiva submetidas a amigdalectomias⁵(B).

A maioria dos dados na literatura aponta para interação aditiva entre o óxido nitroso e anestésicos voláteis, de forma a diminuir a concentração alveolar mínima (CAM) desses 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 linear¹¹(B). O óxido nitroso também reduz a CAM do sevoflurano para inserção da máscara laríngea em crianças de forma linear e aditiva¹²(A) e promove efeito linear e aditivo para prevenir o movimento durante a laringoscopia e intubação traqueal¹³(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 sevoflurano¹⁴(D).

A CAM do desflurano é reduzida em 25% com a administração concomitante de óxido nitroso¹⁵(B). A CAM do isoflurano também diminui linearmente em crianças com a administração de concentrações crescentes de óxido nitroso¹⁶(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 mesmos¹²(A)^{11,15,16}(B) e permite redução da exposição de pacientes e profissionais da área da saúde aos gases e vapores anestésicos potencialmente 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 sevoflurano¹⁰(A). Além disso, pode favorecer a ocorrência de fenômenos excitatórios associados ao sevoflurano⁷(B).

ANESTÉSICOS VENOSOS

2. 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 cirúrgica¹⁷(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 anestesia¹⁸(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, CO₂ expirado¹⁹(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 profunda²⁰(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). Se dose suficiente de fentanil é administrada, a adição subsequente de óxido nitroso ao anestésico volátil não causa redução adicional na CAM²³(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 infusão de remifentanil é aumentada até 3 ng.ml-1²⁴(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 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 anestesia¹⁸(A) e sedativos¹⁹(B). Por outro lado, não parece haver interação aditiva com opioides²³(B), exceto se o remifentanil é o agente utilizado²⁴(A).

EFEITOS HEMODINÂMICOS

3. 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 equivalentes²⁵(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 drogas²⁵(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 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 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 à estimulação simpática²⁷(B). Na verdade, a adição do óxido nitroso causa redução da frequência cardíaca, da 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 desses agentes em dose equipotente²⁵(B). Por outro lado, a combinação de óxido nitroso ao halotano e isoflurano na dose de 1 CAM, em crianças, causa redução do débito cardíaco²⁷(B).

EFEITOS RESPIRATÓRIOS

4. QUAIS SÃO OS EFEITOS RESPIRATÓRIOS DO USO DO ÓXIDO NITROSO EM CRIANÇAS?

Os efeitos respiratórios produzidos pelo óxido nitroso em crianças diferem a depender do 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 menor²⁸(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 hemoglobina²⁹(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 crianças³⁰(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 halogenado²⁸(B). A associação do óxido nitroso determina dessaturação arterial mais rápida durante a intubação traqueal²⁹(B), mas não altera a sua ocorrência no despertar da anestesia³⁰(A).

EFEITOS CEREBRAIS

5. QUE EFEITOS O ÓXIDO NITROSO PRODUZ SOBRE O CÉREBRO DA CRIANÇA?

A adição de óxido nitroso não afeta a reatividade da vasculatura cerebral ao CO_2 , durante anestesia com propofol em crianças³¹(B). Quando é necessária preservação da reatividade vascular cerebral, a combinação de propofol e óxido nitroso é alternativa adequada³¹(B). Óxido nitroso a 65% promove aumento de cerca de 12% da velocidade de fluxo sanguíneo cerebral durante anestesia alvo-controlada com propofol $3\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 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 cerebral³²(B).

Na anestesia com sevoflurano a 1,5 CAM, a adição de óxido nitroso causa diminuição na reatividade cerebrovascular ao CO_2 durante a hipocapnia (fração expirada de CO_2 entre 25 e 35 mmHg)³³(B). Esse efeito será importante quando hiperventilação é contemplada para reduzir o volume cerebral em crianças com hipertensão intracraniana³³(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 nitroso³⁴(B).

Ao contrário, na anestesia com 1 CAM de desflurano, a adição de óxido nitroso não altera a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral³⁵(B).

Recomendação

Os efeitos do óxido nitroso sobre a hemodinâmica cerebral de crianças diferem a depender do anestésico combinado. Quando combinado ao propofol, há pequena alteração da reatividade cerebral³¹(B), enquanto a combinação com agentes voláteis determina maior alteração com menor reatividade cerebrovascular durante a hipocapnia³¹(B).

PAPEL DO ÓXIDO NITROSO COMO TÉCNICA DE SEDAÇÃO E ANALGESIA

6. O USO DO ÓXIDO NITROSO É 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 crianças³⁶(B), sabe-se que concentrações elevadas de óxido nitroso (70%) promovem sedação leve a moderada, com baixa ocorrência de efeitos adversos, e se mostram seguras para a sedação e analgesia, mesmo em crianças abaixo 3 anos de idade³⁶(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 vômitos³⁶(B).

7. ○ USO DO ÓXIDO NITROSO É 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 [fármacos analgésicos, mistura eutética de anestésicos locais (EMLA), infiltração de lidocaína]³⁷(B).

Crianças podem apresentar dor e ansiedade consideráveis quando submetidas a procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos dolorosos. Pequenos procedimentos cirúrgicos em crianças (punção lombar, aspiração de 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-procedimento³⁸(D).

PROCEDIMENTOS DENTÁRIOS

Mais de 90% das crianças submetidas a extrações dentárias concluem o tratamento com sucesso sob sedação com óxido nitroso 30%³⁹(B). A sedação inalatória com óxido nitroso é efetiva em crianças de diferentes faixas etárias, especialmente em crianças mais velhas que requerem tratamento ortodôntico ou até quatro extrações dentárias⁴⁰(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 50% por crianças saudáveis é referida como experiência agradável, mas que determina efeitos significativos sobre a capacidade psicomotora⁴¹(C). A sedação com óxido nitroso 30% mostra-se superior à administração de midazolam pelas vias venosa (dose máxima de 5 mg)⁴²(B) ou transmucosa⁴³(B) em crianças entre 10 e 16 anos de idade submetidas a extrações dentárias. Enquanto as técnicas são equivalentes quanto à eficácia e à segurança, o óxido nitroso se associa, porém, a tempos menores para atingir o nível máximo de sedação e para sua recuperação^{42,43}(B). Além disso, a aceitação da técnica inalatória é maior que a transmucosa devido ao gosto desagradável da solução de midazolam⁴³(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 tratamento dentário e na sala de recuperação⁴⁴(A).

A combinação da sedação com óxido nitroso a técnicas comportamentais e de distração (por exemplo, videogame) auxilia 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 medo⁴⁵(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 administrada por profissionais qualificados por meio de equipamento adequado, é 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 geral⁴⁴(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 necessária⁴⁰(D).

REDUÇÃO DE FRATURAS ÓSSEAS

A taxa de sucesso e a intensidade da dor são semelhantes em crianças que necessitam 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 rapidamente⁴⁶(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 fraturas⁴⁷(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 é método útil e eficaz no alívio da dor⁴⁸(C).

Recomendação

A inalação de óxido nitroso é método eficaz no alívio do desconforto de procedimentos otológicos em crianças⁴⁸(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 idade⁴⁹(B). A administração de óxido nitroso não causa eventos adversos graves (apneia, dessaturação arterial abaixo de 92%). Eventos adversos leves (diaforese, náusea, vômito) ocorrem em 4% dos pacientes⁵⁰(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 idade⁵¹(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 midazolam⁵¹(A).

SUTURAS DA PELE

A administração de óxido nitroso 50% a crianças submetidas a reparos de lacerações da

pele permite a redução dos escores de dor e de ansiedade⁵²(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 idade⁵³(A).

Recomendação

A administração de óxido nitroso é eficaz e superior à sedação oral com midazolam para realização de suturas da pele de crianças⁵³(A).

VENOPUNÇÃO

A administração de óxido nitroso 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 adversos⁵⁴(B). A combinação da inalação de óxido nitroso 50% e mistura eutética de anestésicos locais (lidocaína e prilocaína) (EMLA) 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 de dor menores em crianças com idade entre 8 e 15 anos. Por outro lado, não há diferença quando as duas técnicas são aplicadas isoladamente⁵⁶(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 EMLA⁵⁷(B). Por

outro lado, há também evidências de que a inalação de óxido nitroso 70% é superior à aplicação de EMLA, promovendo escores menores de dor durante a canulação venosa⁵⁸(A).

Recomendação

A inalação de óxido nitroso mostrou-se eficaz no alívio da dor associada à venopunção em crianças⁵⁴(B). Porém, os resultados são superiores quando combinado à aplicação de mistura eutética de anestésicos locais (lidocaína e prilocaína) (EMLA)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 estratégia⁵⁹(A). Além disso, a inalação de óxido nitroso 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 a injeção de toxina botulínica A, a sedação promovida pela inalação de óxido nitroso é mais eficaz que o midazolam administrado pela via enteral⁶¹(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 injeções⁵⁹⁻⁶¹(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 a broncoscopia por fibra óptica⁶²(A).

A administração de óxido nitroso promove analgesia rápida e eficaz, sem sedação profunda e com efeitos adversos mínimos, em crianças submetidas a endoscopia digestiva alta⁶³(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 única⁶⁴(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 à cirurgia. Sua incidência, entretanto, varia na dependência do perfil de risco do paciente e da cirurgia, além das medidas profiláticas utilizadas⁶⁵(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 adultos⁶⁶(B). De forma semelhante, são identificados fatores de risco independentes para náuseas e vômitos pós-operatórios, entre os quais está a administração de óxido nitroso⁶⁷(D). A administração de óxido nitroso 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 horas⁶⁸(A). A omissão do óxido nitroso pode

diminuir a incidência da sintomatologia em quase 30%, enquanto o impacto da estratégia está 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 sevoflurano⁶⁹(A) ou ao halotano⁷⁰(A) não está associada a frequência maior de náuseas e vômitos pós-operatórios em crianças. De forma semelhante, a incidência e a gravidade de vômitos em crianças não diferem entre pacientes tratados com óxido nitroso 70% e aqueles que não receberam o anestésico⁷¹(A). Ao contrário, quando combinado ao propofol, o óxido nitroso está associado a aumento da ocorrência de vômitos pós-operatórios⁷²(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 quando da combinação do óxido nitroso⁷²(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 à inalação crônica (ambiental) desse anestésico⁷³(D).

A anestesia com óxido nitroso em ratos inibiu rapidamente a atividade da metionina sintetase⁷⁴(D). A exposição ao óxido nitroso por 2 horas se associou a redução de 50% na atividade

de da metionina sintetase⁷⁵(D). A exposição ao óxido nítrico a 50% diminuiu a atividade da enzima após 30 minutos, sendo indetectável após 6 horas. Também em ratos, a administração de óxido nítrico a 50%, por uma hora, reduziu a atividade da enzima a 11% e 18% nos fígados materno e fetal, respectivamente⁷⁶(D). A extrapolação desses achados para o gênero humano deve ser cuidadosa, pois os ratos mostraram-se mais sensíveis à ação inibitória do óxido nítrico do que o homem⁷⁷(C). Comumente, a atividade enzimática é recuperada 2 a 4 dias após a exposição ao óxido nítrico⁷⁴(D).

A inibição da atividade da enzima metionina sintetase pelo óxido nítrico 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-metiltetrahidrofolato 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 nítrico, de maneira prolongada ou repetida, pode resultar em anemia megaloblástica e ou degeneração subaguda da medula espinhal¹(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 nítrico 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 vitamina¹(D). Tais pacientes devem ser reconhecidos, a fim de se determinar a necessidade de monitorização das referidas alterações metabólicas no período perioperatório.

NEURODEGENERAÇÃO

Como antagonista dos receptores NMDA, o óxido nítrico pode promover ações tanto neuroprotetoras (contra alterações neurodegenerativas causadas por agonistas NMDA) quanto neurotóxicas, a depender das circunstâncias⁷⁸(D). Outro mecanismo aventado para a neurotoxicidade desencadeada pelo óxido nítrico é a interferência sobre os mecanismos de liberação de dopamina⁷⁹(D). Enquanto esses achados suscitam preocupação com a administração do óxido nítrico 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 nítrico⁷⁸(D).

Evidências em estudos animais demonstraram que o óxido nítrico pode ser deletério ao cérebro em desenvolvimento da criança, podendo ser um risco potencial a alguns pacientes prematuros e recém-nascidos⁸⁰(D). Estudos sugerem que o óxido nítrico apresenta efeitos

neurotóxicos em cérebros imaturos de ratos por meio de mecanismo que envolve a indução de apoptose, seja independentemente, seja em combinação e potencializando a ação dos anestésicos halogenados⁸⁰(D). Apesar da exposição ao óxido nítrico em concentrações até 75% não ter induzido degeneração apoptótica em cérebros de ratos neonatos, o óxido nítrico exacerbou a lesão causada pelo isoflurano⁸⁰(D). A combinação do óxido nítrico ao midazolam e isoflurano, administrada por 6 horas a ratos jovens, causou extensa neurodegeneração apoptótica, além de disfunções de memória e aprendizado⁸¹(D). Todavia, nesse e em outros estudos, a administração isolada do óxido nítrico 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 procedimento cirúrgico.

Recomendações

Apesar de estudos sugerirem que o óxido nítrico apresenta efeitos neurotóxicos em cérebros imaturos, a evidência atual de lesão é insuficiente para contraindicar o uso do óxido nítrico 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 à 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 nítrico. 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 nítrico^{82,83}(C)⁸⁴(D).

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

A inibição da atividade da enzima metionina sintetase pode causar anemia megaloblástica⁸⁵(D). Pacientes com deficiência de cobalamina ou de folato estariam sob risco especialmente mais elevado. Curtos períodos de inalação de óxido nítrico (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 DNA⁸⁶(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 funiculares mieloides agudas e manifestações psiquiátricas podem ser vistas após exposição ao óxido nítrico⁸⁷(C). Enquanto a ocorrência de lesão neurológica é improvável quando da exposição de curta duração ao óxido nítrico (como em um único procedimento cirúrgico), a redução da atividade da metionina sintetase após repetidas exposições causou mielopatias com degeneração medular

em humanos⁸⁷(C) e em animais⁸⁸(D). Lesão neurológica também foi descrita após anestesia com óxido nitroso em paciente com deficiência de cobalamina⁸⁹(C) ou de folato⁹⁰(A).

Desfecho fatal foi descrito em criança de 3 meses de idade, com diagnóstico de homocistinúria tipo III (defeito da enzima 5, 10-metilenotetrahidrofolato redutase), exposta ao óxido nitroso por duas ocasiões em período de 4 dias⁸⁹(C). Assumiu-se que a combinação do defeito genético com a inibição da enzima metionina sintetase – induzida pelo óxido nitroso – foi fatal⁸⁹(C). Outros polimorfismos da enzima 5, 10-metilenotetrahidrofolato 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 dias⁹¹(C). Avaliação subsequente demonstrou níveis elevados de homocisteína, níveis baixos de vitamina B12 e mutação do gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase⁹¹(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^{82,83,86,87,89}(C)⁹⁰(A).

REFERÊNCIAS

1. 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;32:165-72.
2. Peyton PJ, Horriat M, Robinson GJ, Pierce R, Thompson BR. Magnitude of the second gas effect on arterial sevoflurane partial pressure. *Anesthesiology* 2008;108:381-7.
3. Tunstall ME, Hawksworth GM. Halothane uptake and nitrous oxide concentration. Arterial halothane levels during Caesarean section. *Anaesthesia* 1981;36:177-82.
4. Goldman LJ. Anesthetic uptake of sevoflurane and nitrous oxide during an inhaled induction in children. *Anesth Analg* 2003;96:400-6.
5. 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.
6. Sigurdsson GH. Respiratory depression during enflurane anaesthesia in children: influence of the nitrous oxide concentration. *Eur J Anaesthesiol* 1986;3:87-94.
7. O'Shea H, Moultrie S, Drummond GB. Influence of nitrous oxide on induction of anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 2001;87:286-8.
8. 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.
9. 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.
10. Rocca G, Montecchi C, Baisi F, Monaco S, Romboli D, Gasparetto A. N2O-free sevoflurane anesthesia. Clinical evaluation. *Minerva Anesthesiol* 2000;66:611-9.
11. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB, Dull DL. Additive contribution of nitrous oxide to halothane MAC in infants and children. *Anesth Analg* 1990;71:120-4.
12. Kihara S, Yaguchi Y, Inomata S, Watanabe S, Brimacombe JR, Taguchi N, et al. Influence of nitrous oxide on minimum alveolar concentration of sevoflurane for laryngeal mask insertion in children. *Anesthesiology* 2003;99:1055-8.
13. 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;91:667-71.
14. Bordes M, Cros AM. Inhalation induction with sevoflurane in paediatrics: what is new? *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:413-6.

15. Fisher DM, Zwass MS. MAC of desflurane in 60% nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology* 1992;76:354-6.
16. Murray DJ, Mehta MP, Forbes RB. The additive contribution of nitrous oxide to isoflurane MAC in infants and children. *Anesthesiology* 1991;75:186-90.
17. 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;37:458-64.
18. Ng JM, Hwang NC. Inhaling nitrous oxide reduces the induction dose requirements of propofol. *Anesth Analg* 2000;90:1213-6.
19. 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.
20. 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;86:724-8.
21. Sawamura S, Obara M, Takeda K, Maze M, Hanaoka K. Corticotropin-releasing factor mediates the antinociceptive action of nitrous oxide in rats. *Anesthesiology* 2003;99:708-15.
22. 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;100:404-8.
23. Ghouri AF, White PF. Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement. *Anesth Analg* 1991;72:377-81.
24. 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;100:255-9.
25. 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;44:140-5.
26. 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;50:649-52.
27. Murray DJ, Forbes RB, Dull DL, Mahoney LT. Hemodynamic responses to nitrous oxide during inhalation anesthesia in pediatric patients. *J Clin Anesth* 1991;3:14-9.
28. Murat I, Le BF, Chaussain M, Saint-Maurice C. Respiratory effects of nitrous oxide during halothane or enflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:186-92.

29. 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;5:115-9.
30. Elwood T, Hutchinson E. Oxygen in nitrogen versus nitrous oxide during pediatric general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001;39:59-64.
31. 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;97:694-8.
32. 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;47:307-11.
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;91:190-5.
34. Rowney DA, Fairgrieve R, Bissonnette B. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with sevoflurane. *Anaesthesia* 2004;59:10-4.
35. Karsli C, Luginbuehl IA, Bissonnette B. The effect of nitrous oxide on cerebral blood flow velocity in children anaesthetised with desflurane. *Anaesthesia* 2003;58:24-7.
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.
37. Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics* 2000;105:E47.
38. Burnweit C, Diana-Zerpa JA, Nahmad MH, Lankau CA, Weinberger M, Malvezzi L, et al. Nitrous oxide analgesia for minor pediatric surgical procedures: an effective alternative to conscious sedation? *J Pediatr Surg*. 2004;39:495-9.
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;6:121-8.
40. Lyrtzopoulos G, Blain KM. Inhalation sedation with nitrous oxide as an alternative to dental general anaesthesia for children. *J Public Health Med* 2003;25:303-12.
41. Houpt MI, Limb R, Livingston RL. Clinical effects of nitrous oxide conscious sedation in children. *Pediatr Dent* 2004;26:29-36.
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;91:850-6.

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;51:1062-7.
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;57:446-50.
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;17:162-6.
46. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous oxide compared with intravenous regional anesthesia in pediatric forearm fracture manipulation. *J Pediatr Orthop* 1996;16:187-91.
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.
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;69:501-4.
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;37:678-84.
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;104:876-9.
51. Keidan I, Zaslansky R, Weinberg M, Ben-Shlush A, Jacobson JM, Augarten A, et al. Sedation during voiding cystourethrography: comparison of the efficacy and safety of using oral midazolam and continuous flow nitrous oxide. *J Urol* 2005;174:1598-600.
52. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM. Effectiveness of 50% nitrous oxide/50% oxygen during laceration repair in children. *Acad Emerg Med* 1998;5:112-7.
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;37:20-7.
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;72:269-71.
55. Abdelkefi A, Abdennebi YB, Mellouli F, Othman TB, Torjman L, Ladeb S, 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;43:777-9.
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;13:210-6.
57. Paut O, Calmejane C, Delorme J, Lacroix F, Camboulives J. EMLA versus nitrous oxide for venous cannulation in children. *Anesth Analg* 2001;93:590-3.
58. Vetter TR. A comparison of EMLA cream versus nitrous oxide for pediatric venous cannulation. *J Clin Anesth* 1995;7:486-90.
59. Carbajal R, Biran V, Lenclen R, Epaud R, Cimerman P, Thibault P, et al. EMLA cream and nitrous oxide to alleviate pain induced by palivizumab (Synagis) intramuscular injections in infants and young children. *Pediatrics* 2008;121:e1591-8.
60. Beh T, Splinter W, Kim J. In children, nitrous oxide decreases pain on injection of propofol mixed with lidocaine. *Can J Anaesth* 2002;49:1061-3.
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;50:854-8.
62. Fauroux B, Onody P, Gall O, Tourniaire 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;125:315-21.
63. Michaud L, Gottrand F, Ganga-Zandzou PS, Ouali M, Vetter-Laffargue A, Lambillotte A, et al. Nitrous oxide sedation in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:310-4.
64. Bruce E, Franck L, Howard RF. The efficacy of morphine and Entonox analgesia during chest drain removal in children. *Paediatr Anaesth* 2006;16:302-8.
65. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59:213-43.
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;92:1203-9.
67. Gan T. Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. *Anesth Analg* 2006;102:1884-98.
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.

69. Bortone L, Picetti E, Mergoni M. Anaesthesia with sevoflurane in children: nitrous oxide does not increase postoperative vomiting. *Paediatr Anaesth* 2002;12:775-9.
70. Splinter WM, Komocar L. Nitrous oxide does not increase vomiting after dental restorations in children. *Anesth Analg* 1997;84:506-8.
71. Pandit UA, Malviya S, Lewis IH. Vomiting after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children: the role of nitrous oxide. *Anesth Analg* 1995;80:230-3.
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.
73. Linde HW, Bruce DL. Occupational exposure of anesthetists to halothane, nitrous oxide and radiation. *Anesthesiology* 1969;30:363-8.
74. Deacon R, Lumb M, Perry J, Chanarin I, Minty B, Halsey M, et al. Inactivation of methionine synthase by nitrous oxide. *Eur J Biochem* 1980;104:419-23.
75. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *Br J Anaesth* 1987;59:3-13.
76. Baden JM, Serra M, Mazze RI. Inhibition of fetal methionine synthase by nitrous oxide. *Br J Anaesth* 1984;56:523-6.
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;68:213-6.
78. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennicker S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4:460-3.
79. Sakamoto S, Nakao S, Masuzawa M, Inada T, Maze M, Franks NP, 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;103:1459-63.
80. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 2003;23:876-82.
81. Ma D, Williamson P, Januszewski A, Nogaro MC, Hossain M, Ong LP, et al. Xenon mitigates isoflurane-induced neuronal apoptosis in the developing rodent brain. *Anesthesiology* 2007;106:746-53.
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;137:427-8.
83. McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR. Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2000;93:1549-50.

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.
85. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006;5:949-60.
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;2:835-8.
87. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ* 2004;328:1364-5.
88. Weir DG, Keating S, Molloy A, McPartlin J, Kennedy S, Blanchflower J, et al. Methylation deficiency causes vitamin B12-associated neuropathy in the pig. *J Neurochem* 1988;51:1949-52.
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.
90. Deleu D, Louon A, Sivagnanam S, Sundaram K, Okereke P, Gravell D, 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;25:271-7.
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;96:222-5.