

CAPÍTULO 17

Óxido Nitroso: Amigo ou Inimigo?

*Antonio Roberto Carraretto, TSA-SBA-ES**

O óxido nitroso foi descoberto por Joseph Priestley em 1786.¹ As propriedades analgésicas foram notadas por Davy, que relata sobre o alívio de sua dor de dente após uso de três a quatro inalações.²

Mesmo após 162 anos de existência, o óxido nitroso é o agente inalatório ainda em uso pelos anestesiológicos.

A concentração alveolar mínima (CAM) do N_2O é 105%, portanto ele não pode ser usado como agente inalatório único sob pressão atmosférica, assim sendo, é considerado como um agente adjuvante com propriedades analgésicas importantes.

Para garantir uma oxigenação adequada, com um mínimo de 21 a 25% de oxigênio na mistura inspirada, existe a necessidade de equipamento específico para a administração do óxido nitroso durante a anestesia. O aparelho de anestesia deve possuir fluxômetros independentes para o N_2O e para o O_2 , que possibilitem o cálculo para a administração da mistura O_2-N_2O . Após a ocorrência de várias administrações de misturas hipóxicas, pela falta de suprimento de oxigênio no aparelho de anestesia, foram criados mecanismos para a interrupção do fornecimento de N_2O caso a pressão de oxigênio caia a um determinado limite (mecanismo de proteção por pressão). A possibilidade da administração de mistura hipóxica, por erro na proporção entre o fluxo de O_2 e o de N_2O , levou a criação de um segundo mecanismo de proteção que garante um fluxo mínimo (proporcional de 25%) de O_2 na mistura (mecanismo de proteção por fluxo). Apesar destes mecanismos, na maioria dos países é exigida a monitoração, com alarmes, da concentração de oxigênio na mistura de gases anestésicos. No Brasil esta medida não é exigida, exceto quando do uso de usinas concentradoras de oxigênio (Resolução CFM 1335/92). A criação de uma segunda seção para a

* Professor de Anestesiologia da UFES
Membro Comissão de Educação Continuada SBA
Responsável CET Integrado UFES

administração de gases e dos mecanismos de proteção assinalados aumenta o custo dos aparelhos de anestesia. A necessidade de uma monitoração adicional também já representou um aumento de custo do aparelho de anestesia. Atualmente, é comum a incorporação da medição da concentração dos gases (inspirados e expirados) nos monitores utilizados em anestesia e terapia intensiva, sem custo expressivo.

A baixa solubilidade do N_2O é responsável pelos efeitos de aumento da pressão e/ou volume em cavidades. O aumento de pneumotórax, embolismo aéreo, aumento da pressão no ouvido médio, aumento da pressão nos seios da face, distensão de alças intestinais, aumento de bolhas de gás no espaço epidural e conseqüente compressão nervosa são relatos freqüentes na literatura. O seu uso também está contra indicado após a realização de exames que utilizem o ar como contraste, como no pneumoencéfalo.

O mesmo efeito da difusão desloca o N_2O para o interior do cuff (balão) do tubo traqueal, provocando um aumento do volume, com conseqüente aumento da pressão sobre a traquéia e lesão. Os sintomas vão desde o aumento da dor local até lesões com ulcerações. Um efeito similar tem sido observado no balão da máscara laríngea.³

A hypoxia de difusão, relatada por Fink em 1955, também é outra complicação para a qual o anesthesiologista deve estar atento.⁴

Ele foi usado por mais de 100 anos antes que os primeiros efeitos colaterais indesejáveis, como a depressão da medula óssea após a sedação de longa duração, fossem publicados.⁵

Os pacientes com deficiência de vitamina B12, hereditária ou adquirida, apresentam um risco aumentado ao uso do N_2O .⁶ Este diagnóstico nem sempre está disponível ou evidente na prática clínica diária. Filhos de mães vegetarianas, fato comum na atualidade, em período de amamentação, podem ter deficiência de vitamina B12.⁷

Banks e cols demonstraram que o N_2O converte o cobalto monovalente da vitamina B12 em bivalente e inativa-o, levando as alterações megaloblásticas em indivíduos expostos durante grandes períodos.⁸

A inativação da metionina sintetase causa a depleção de metionina e do tetrahidrofolato. A metionina é importante como doadora de um grande número de reações de metilação, incluindo a mielinização. O efeito do N_2O na produção de metionina pode levar a uma mielinização alterada e uma degeneração subaguda da medula.⁹

O efeito sobre o metabolismo do folato interfere na síntese do DNA e é responsável pelas alterações megaloblásticas e fetotoxicidade.¹⁰

Pelos seus efeitos na produção do DNA e pela evidências, experimental e epidemiológica, de alterações sobre a reprodução, muitos anesthesiologistas preconizam que o uso do N_2O deve ser abolido nos dois primeiros trimestres da gestação.

O N_2O não deve ser administrado a pacientes imunossuprimidos ou aqueles que necessitarão de várias anestésias, por sua interferência com a produção e função dos glóbulos brancos. Estudos em animais e humanos demonstram que os sistemas hematológico, imunológico, neurológico e reprodutivo são alterados com o uso do N_2O .

Amess e cols demonstraram que a exposição ao N_2O por 24 horas interfere com a síntese do DNA.¹¹

Existem relatos de degeneração subaguda da medula após a exposição prolongada e um relato em um paciente que desenvolveu este quadro após uma exposição de 8 horas.¹²

Pacientes com maior comprometimento da saúde podem ser mais susceptíveis a estes efeitos do N_2O , como relata uma série de 18 entre 22 pacientes, de UTI, que desenvolveram alterações megaloblásticas com evolução para o óbito.¹³

Apesar de serem necessárias várias horas ou dias, com altas concentrações inspiradas (70%), para a ocorrência da teratogenese em ratos, este aspecto deve ser levado em consideração para os pacientes expostos, a altas concentrações por várias horas, e para o pessoal, exposto as baixas concentrações – mesmo que interrompidas, por um período prolongado.¹⁴⁻¹⁶

Um estudo não demonstra o aumento da incidência de aborto espontâneo em mulheres com exposição crônica ao N₂O¹⁷, outros estudos demonstram esta evidência^{18,19}, bem como a diminuição da fertilidade.²⁰ Estes estudos foram realizados em consultórios dentários, onde a exposição é maior que nos ambientes bem controlados de salas de cirurgias. O uso de sistemas de antipoluição e a renovação do ar do ambiente são fundamentais para a manutenção da qualidade do ar inalado pelos ocupantes do ambiente. Estes sistemas devem ser projetados, instalados e mantidos dentro de controles rigorosos, o que significa um custo adicional quando comparados aos sistemas convencionais. Os sistemas de antipoluição dos aparelhos de anestesia são fontes freqüentes de mau funcionamento e causadoras de eventos adversos.

Existem estudos controversos sobre a possibilidade da inalação crônica de baixas concentrações de N₂O, no ambiente de trabalho, interferir no desempenho humano. Este é um assunto ainda não resolvido.^{21,22}

Existem muitos relatos e evidências sobre o aumento da incidência de náuseas e vômitos, no período pós-operatório, com a adição do N₂O a técnica de anestesia. Em uma meta-análise de 37 estudos publicados sobre a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório, em pacientes que receberam o N₂O, ficou demonstrado que a omissão do N₂O na técnica anestésica reduziu o risco de náusea e vômito em 28% (18% to 37%).²³

Existem vários relatos de complicações, levando a cegueira, em pacientes que receberam injeção de gás intra-ocular em procedimentos oftalmológicos, que receberam anestesia com N₂O. O evento pode ocorrer mesmo que a administração de N₂O seja realizada dias depois da cirurgia oftalmológica.²⁴⁻²⁹

A preocupação com a continuidade do uso do N₂O, no ano 2000, mesmo após de mais de 160 anos aplicação, é motivo de estudos e considerações.^{30,31}

Muitos serviços e departamentos de anestesia relatam à diminuição progressiva do consumo de N₂O durante as últimas décadas.³² Yoshimura E, Ushijima K descrevem o uso do N₂O em 93% das anestésias em 1990, 97% em 1995, 89% em 2000 e 49% em 2004, relatando a diminuição progressiva de seu consumo de 1314 kg em 1990, para 413 kg em 2004.³³ Alguns departamentos já suprimiram o seu uso enquanto outros o determinaram para situações específicas³⁴, após consulta aos membros do departamento demonstrar o desinteresse pela continuidade do uso.

Em técnicas de anestesia inalatória com fluxo de gás fresco (FGF) superior a 1 L/min a associação do N₂O a um halogenado pode significar uma diminuição do custo do ato anestésico, se não for levado em consideração o aumento dos efeitos adversos, como náusea e vômitos, e o custo do seu tratamento adicionado ao transtorno pela queda da qualidade da anestesia.

Com o aumento da disponibilidade da monitoração da concentração de O₂ inspirada e expirada e a melhor construção dos aparelhos de anestesia, principalmente os voltados para a administração de baixos FGF (iguais ou menores que 500 mL/min) a diferença econômica, entre a administração ou não do N₂O, tornou-se desprezível ou desapareceu.

O aumento da complexidade para a administração do N₂O com baixo FGF não justifica o seu uso.

Na maioria das ocasiões só é avaliado o custo do gás – N₂O. Não devemos nos esquecer do custo de aquisição e manutenção dos demais equipamentos envolvidos como: válvulas, tubulação, postos de utilização. Outro ponto importante é a manutenção de uma rede de distribuição isenta de



vazamentos, difícil na prática, e a rotina dos anesthesiologistas para garantir os fluxômetros fechados, evitando o consumo e a poluição ambiental, com as suas conseqüências.

Na construção de novos estabelecimentos de saúde, o investimento para a construção da rede de distribuição de gases e a instalação do N_2O apresenta um custo considerável e a ser repensado, com o declínio do uso do N_2O , mesmo que seja anunciada a gratuidade desta obra – em algum lugar, de alguma forma, em algum momento, alguém paga – nada é de graça.

Alguns autores preconizam e acreditam na substituição do N_2O pelo remifentanil, por possuírem características semelhantes apesar das diferentes vias de administração. A adição de um equipamento de infusão e o custo atual do remifentanil ainda são os obstáculos principais. Certamente o tempo diminuirá estes obstáculos e tornará a técnica mais usual.

O N_2O leva a um aumento nos níveis plasmáticos de homocisteína que está associado ao comprometimento da função endotelial e efeitos procoagulantes, aumentando o risco de eventos cardiovasculares perioperatórios. Badner e cols. ao compararem a concentração plasmática de homocisteína, com ou sem a administração de N_2O em pacientes submetidos a endarterectomia, e a incidência de isquemia miocárdica, observaram um aumento da incidência de isquemia (46% vs. 25%, $P < 0.05$), significativamente mais isquemia (63 +/- 71 vs. 40 +/- 68 min, $P < 0.05$) e um maior número de eventos isquêmicos com duração maior que 30 minutos (23 vs. 14, $P < 0.05$) no grupo que recebeu N_2O .³⁵

Uma área de grande interesse para a anesthesiologia é o pré-condicionamento, para a proteção de órgãos que serão submetidos à isquemia. Weber e cols. não observaram o efeito de pré-condicionamento, sobre coração de rato, com o uso do N_2O , sendo este o único agente inalatório que não apresenta tal efeito.³⁶

Resta-nos uma pergunta: Se o N_2O apresenta tantos efeitos adversos porque continuamos a utilizá-lo, mesmo após 160 anos?

Para esta resposta apresento várias considerações:

- 1- A grande maioria das conferências, aulas e capítulos de livros tendem a ressaltar as propriedades benéficas, que são muitas, e não colecionam ou mencionam os efeitos indesejáveis, por vezes graves. Se o N_2O fosse um medicamento atual provavelmente ele não seria lançado ou aceito.
- 2- De um modo cultural, quase que automático, aprendemos a usar o N_2O , que é fácil, durante o treinamento e sem os maiores questionamentos.
- 3- Na construção do hospital automaticamente é incluída uma rede de distribuição do gás e os equipamentos necessários. As empresas fornecedoras têm um bom marketing, bons argumentos e incluem as instalações e fornecimento junto com as dos outros gases. São poucos fornecedores, que realizam contratos de longos períodos (> 3 a 5 anos) e o fornecimento é automático, geralmente com excelente logística. Os gases são os produtos que menos faltam nos hospitais, mesmo os que atravessam dificuldades financeiras.
- 4- Pelo exposto anteriormente, a disponibilidade do gás é imediata, é só abrir o fluxômetro. Não precisa de autorização ou buscar na farmácia ou no fornecedor. Este fato gera o hábito do consumo automático pela facilidade e disponibilidade.
- 5- O aparelho de anestesia já vem preparado para o seu uso. Já é cultural um aparelho de anestesia que permita o uso do óxido nitroso. Ninguém fabrica ou compra um sem o N_2O . Podemos até comprar um aparelho que não permita a administração de ar comprimido, útil para evitar as altas concentrações de oxigênio e as suas conseqüências. É comum a

substituição do ar comprimido pelo N_2O , para obter menor concentração de O_2 , mesmo quando o seu uso não está indicado – ou até não recomendado.

6- Quando as avaliações de custos são realizadas, não são considerados os investimentos dos equipamentos, os custos de manutenção, os desperdícios por mau uso ou vazamento e os fatores ligados à poluição ambiental e ao pessoal envolvido.

A indicação para o uso preciso ou o abandono do uso do N_2O é um fato que vem ocorrendo em todo o mundo, principalmente nos países mais desenvolvidos, e deve ser objeto de reflexão sobre este gás que sobrevive a todas as gerações de anesthesiologistas, mesmo com uma lista extensa de efeitos adversos (Tabela 1).

Tabela 1 - Alguns Efeitos Adversos do Óxido Nitroso

Náuseas e vômitos
Isquemia do miocárdio (aumento da homocisteína e da disfunção endotelial)
Depressão da medula óssea
Depressão da metionina sintetase
· eritropoiese megaloblástica
· degeneração espinhal subaguda
Alterações no DNA
Perda da audição
Cegueira e complicações visuais com o uso de gás intra-ocular
Hipóxia de difusão
Difusão para cavidades
· aumento da pressão do ouvido médio (náuseas e vômitos)
· distensão de alças intestinais (náuseas e vômitos)
· aumento do pneumotórax e embolismo aéreo
· aumento do pneumoencéfalo
· aumento de bolhas no espaço epidural
· aumento da pressão do cuff em tubos e máscara laríngea
Paciente usuário para fins recreativos (adição de exposição)
Poluição no ambiente e na terra (0,05%) – Vazamento no uso e silencioso
Custo de instalação e manutenção da rede e aparelhos de anestesia
Necessidade do uso de sistema antipoluição
Uso decrescente – vale a pena investir em novas instalações?

Referências Bibliográficas

1. Priestly J. Experiments and observations relating to various branches of natural philosophy; with a continuation of the observations on air. III: 324. Birmingham: Pearson, 1786.
2. Davy H. Researches, chemical and philosophical; chiefly concerning nitrous oxide, or dephlogisticated nitrous air, and its respiration. London: J. Johnson, 1800.
3. Maino P, Dullenkopf A, Bernet V, Weiss M. Nitrous oxide diffusion into the cuffs of disposable laryngeal mask airways. *Anaesthesia*. 2005 Mar;60(3):278-82.
4. Fink BR. Diffusion anoxia. *Anesthesiology*. 1955 Jul;16(4):511-9.



5. Lassen HCA, Henriksen E, Neukirch F, Kristensen HS. Treatment of tetanus. Severe bone-marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *Lancet* 1956; i: 527-530.
6. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59: 3-13.
7. McNeely JK, Buczulinski B, Rosner DR. Severe Neurological Impairment in an Infant after Nitrous Oxide Anesthesia. *Anesthesiology*: Volume 93(6) December 2000 pp 1549-1550.
8. Banks RGS, Henderson RJ, Pratt JM. Reactions of gases in solution. Part III. Some reactions of nitrous oxide with transition-metal complexes. *Journal of the Chemical Society (A)* 1968; 3: 2886-9.
9. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin B12. *British Journal of Anaesthesia* 1987; 59: 3-13.
10. Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anaesthetic for vitamin B12 deficient subjects. *Journal of American Medical Association* 1986; 255: 1605.
11. Amess JAL, Burman JF, Rees GM, Nancekievill DG, Mollin DL. Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 1978; 2: 339-42.
12. Hadzic A, Glab K, Sauborn KV, Thys DM. Severe neurologic deficit after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 83: 863-6.
13. Amos RJ, Almess JAL, Hinds CJ, Mollin DL. Incidence and pathogenesis of acute megaloblastic bone marrow changes in patients receiving intensive care. *Lancet* 1982; 2: 835-98.
14. Fink BR, Shephard TH, Blandau RJ. Teratogenic activity of nitrous oxide. *Nature* 1967; 214: 146-8.
15. Lane GA, Nahrwold ML, Tait AR, Taylor-Busch M, Cohen PJ, Beaudoin AR. Anesthetics as teratogens: nitrous oxide is fetotoxic, xenon is not. *Science* 1980; 210: 899-901.
16. Keeling PA, Rocke DA, Ninn JF, Monk SJ, Lumb MJ, Halsey MJ. Folinic acid protection against nitrous oxide teratogenicity in the rat. *British Journal of Anaesthesia* 1986; 58: 528-34.
17. Axelson G, Ahlborg G Jr, Bodin L. Shift work, nitrous oxide exposure and spontaneous abortion among Swedish midwives. *Occupational and Environmental Medicine* 1996; 53(6): 374-8.
18. Rowland AJ, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141(6): 531-8.
19. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *Journal of the American Dental Association* 1980; 101: 21-31.
20. Rowland AJ, Baird DD, Weinberg CR, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ. Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 993-7.
21. Smith G, Shirley AW. A review of the effects of trace concentrations of anaesthetics on performance. *British Journal of Anaesthesia* 1978; 50: 701-12.
22. Dale O, Husum B. Nitrous oxide: a threat to personnel and global environment? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1994; 38: 777-9.
23. Divatia JV et al. Omission of Nitrous Oxide during Anesthesia Reduces the Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis. *Anesthesiology*. 85(5):1055-1062, November 1996.
24. Kodjikian L, Fleury J, Garweg J, Rouberol F, Gambrelle J, Burillon C, Grange JD. [Blindness after nitrous oxide anesthesia and internal gas tamponade]. *J Fr Ophtalmol*. 2003 Nov;26(9):967-71.
25. Yang YF, Herbert L, Ruschen H, Cooling RJ. Nitrous oxide anaesthesia in the presence of intraocular gas can cause irreversible blindness. *BMJ*. 2002 Sep 7;325(7363):532-3.
26. Lee EJ. Use of nitrous oxide causing severe visual loss 37 days after retinal surgery. *Br J Anaesth*. 2005 Nov;95(5):719.
27. Kwan AS. Nitrous oxide anaesthesia and intraocular gases. *Br J Anaesth*. 2004 Sep;93(3):464-6.
28. Kwan AS. Nitrous oxide anaesthesia and intraocular gases. *Br J Anaesth*. 2004 Sep;93(3):464-6.
29. Hart RH, Vote BJ, Borthwick JH, McGeorge AJ, Worsley DR. Loss of vision caused by expansion of intraocular perfluoropropane (C(3)F(8)) gas during nitrous oxide anesthesia. *Am J Ophthalmol*. 2002 Nov;134(5):761-3.

30. Shaw AD, Morgan M. Nitrous oxide: time to stop laughing? *Anaesthesia*. 1998 Mar;53(3):213-5
31. Kugel G, Norris LH, Zive MA. Nitrous oxide and occupational exposure: it's time to stop laughing. *Anesth Prog*. 1989;36(6):252-7.
32. Knape JT. [Nitrous oxide not unsafe but used less often]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006 May 13;150(19):1053-4.
33. Yoshimura E, Ushijima K. [The consumption of nitrous oxide used for general anesthesia has been markedly reduced in recent years in our institute] *Masui*. 2005 Aug;54(8):904-5.
34. <http://www.general-anaesthesia.com/n2o.html>. Department of Anaesthesiology at the Universitat Erlangen-Nurnberg (acessado em 08/09/2006)
35. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, Spence JD. Nitrous oxide induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 2000; 91: 1073-9.
36. Weber NC et al. Effects of nitrous oxide on the rat heart in vivo: Another inhalational anesthetic that preconditions the heart? *ANESTHESIOLOGY* 2005; 103:1174-82

