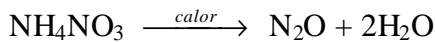




## Farmacologia do Óxido Nitroso

### **Preparação**

O óxido nitroso (monóxido de nitrogênio, protóxido de nitrogênio, N<sub>2</sub>O) é preparado comercialmente a partir do aquecimento de cristais de nitrato de amônia a 240<sup>0</sup>C, ponto a partir do qual o nitrato de amônio se decompõe a N<sub>2</sub>O e H<sub>2</sub>O:



O gás é, então, lavado quimicamente para remover quaisquer substâncias ácidas ou alcalinas e é então comprimido em fases para que mesmo os gases menos facilmente liquefeitos, tais como N<sub>2</sub> e o O<sub>2</sub> sejam excluídos. Finalmente ele é comprimido e estocado em cilindros metálicos nos quais cerca de 30% do N<sub>2</sub>O dentro de um cilindro cheio está em estado líquido. De acordo com a Farmacopéia Norte-americana, o N<sub>2</sub>O precisa ter uma pureza de 97%, entretanto, com os processos de produção usados atualmente, a pureza do gás se aproxima de 99.5%.

As impurezas mais comumente associadas à produção de N<sub>2</sub>O são: nitrogênio (N<sub>2</sub>), óxido nítrico (NO), dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), amônia (NH<sub>4</sub>), H<sub>2</sub>O (em estado de vapor) e CO. O NO é a impureza mais perigosa porque, como o CO, pode combinar-se com a hemoglobina e inibir a absorção do O<sub>2</sub>, de reagir com o vapor d'água produzindo ácidos capazes de lesar o epitélio pulmonar e produzir edema. O NO é formado quando se aquece o N<sub>2</sub>O acima de 450<sup>0</sup>C.

Assim que é produzido, o N<sub>2</sub>O é anidro. A ausência de água é de extrema importância porque o vapor d'água poderia congelar assim que passasse pela válvula de redução, levando à queda da pressão do gás no cilindro.

### **PROPRIEDADES FÍSICAS**

O N<sub>2</sub>O é um gás não-irritante, de cheiro adocicado e é incolor. Ele é o único composto inorgânico, além do CO<sub>2</sub>, que tem propriedade de deprimir o SNC e é o único gás inorgânico usado para produzir anestesia em humanos. O peso molecular de N<sub>2</sub>O é 44 e sua gravidade específica, 1.53: comparado com a do ar que é 1. O N<sub>2</sub>O é convertido em um líquido límpido e transparente na temperatura de 28<sup>0</sup>C e na pressão de 50 atm. O ponto de ebulição do N<sub>2</sub>O é - 89 <sup>0</sup>C. Seu coeficiente de solubilidade em água-óleo é de 3.2 e seu coeficiente de solubilidade sangue-gás é de 0.47.

### **PROPRIEDADES QUÍMICAS**

$N_2O$  é estável sob condições normais de temperatura e pressão. Contudo o  $NO$  é formado quando o  $N_2O$  é aquecido acima de  $450^{\circ}C$ . Comercializado em cilindros como líquido pressurizado (pressão de vapor de 50 atm) o  $N_2O$  retorna para o estado gasoso assim que é liberado do cilindro. As paredes do cilindro se tornam frias, e em alguns casos, congelamentos podem ser evidenciados ao redor da válvula de saída do gás. Isto ocorre porque  $N_2O$  líquido necessita de calor para retornar ao estado gasoso. O aquecimento necessário à vaporização é obtido das paredes do cilindro e do ar ao redor do cilindro metálico, como resultado o cilindro se torna frio ao toque.

## **SOLUBILIDADE**

O  $N_2O$  é relativamente insolúvel no sangue (seu coeficiente de solubilidade sangue-gás é de 0.47 a  $37^{\circ}C$ ) e é transportado pelo sangue como solução física pura, sem se combinar com qualquer elemento sanguíneo. O oxigênio na molécula de  $N_2O$  não está disponível para uso pelos tecidos porque  $N_2O$  não é decomposto no corpo.

Solubilidade é um termo usado para descrever como um gás é distribuído entre dois meios, por exemplo, gás e sangue. Se a concentração de um gás anestésico no sangue é 2 % em volume e este está em equilíbrio com uma concentração dentro do alvéolo de 1 % de volume, a solubilidade sangue-gás deste agente será 2.

Quando um gás anestésico é primeiramente inspirado, o sangue que entra nos capilares do alvéolo pelas artérias pulmonares não contém nada deste gás. Quando o sangue atinge os capilares é repentinamente exposto à pressão parcial do gás presente no alvéolo. Se o gás é totalmente insolúvel no sangue (seu coeficiente de partição sangue-gás é zero), nenhum gás será levado pelo sangue e a concentração alveolar deste gás, posteriormente, aumentará tão rapidamente que logo se igualará, à concentração inspirada.

Se, por outro lado, o anestésico é discretamente solúvel no sangue, então somente pequenas quantidades do gás serão levadas pela circulação. A concentração alveolar novamente se elevará rapidamente. Uma vez que a concentração alveolar determina a concentração do anestésico na circulação arterial, a concentração sanguínea se elevará rapidamente, até mesmo se um pequeno volume do agente estiver presente no sangue. Como o sangue passa pelos vários tecidos do corpo, o anestésico é “dissolvido” ao longo do caminho e o sangue venoso retornará aos pulmões com uma concentração diminuída.

$N_2O$  e o ciclopropano são exemplos de gases anestésicos com baixa solubilidade sanguínea. Durante a inalação, estes gases rapidamente se difundem através da membrana alveolo-capilar para o sangue. Por causa da sua baixa solubilidade no sangue somente uma pequena quantidade é absorvida e a concentração alveolar aumenta rapidamente de modo que a concentração sanguínea também se eleva rapidamente. Por causa do rico suprimento de sangue que vai para o cérebro, a concentração destes gases dentro do cérebro também aumenta rapidamente e o estabelecimento dos efeitos clínicos é rapidamente aparente. Do mesmo modo, a velocidade de recuperação da sedação ou anestesia produzidas por estes agentes é igualmente rápida uma vez que a oferta do anestésico cesse.

Tabela 14.1 Coeficiente de partição sangue-gás de anestésicos inalatórios

Agente	Coeficiente
Ciclopropano	0.42
N <sub>2</sub> O	0.47
Fluroxano	1.37
Isoflurano	1.4
Enflurano	1.91
Halotano	2.36
Tricloroetileno	9.15
Clorofórmio	10.3
Dietil éter	12.1
Metoxiflurano	13

Inversamente, os gases com alta solubilidade sanguínea necessitam de períodos de tempo maiores para que seus efeitos farmacológicos se estabeleçam. Grandes volumes de gás são absorvidos para o sangue (como um pedaço de papel absorvente) de tal modo que a concentração alveolar se eleva lentamente. A concentração sanguínea do gás também se eleva lentamente e a indução de sedação ou anestesia é notavelmente mais lenta bem como o retorno ao estado pré-anestésico após interrupção da administração.

N<sub>2</sub>O não é inflamável, nem explosivo, no entanto, ele alimentará combustão de outros agentes até mesmo na ausência de oxigênio, porque acima de 450<sup>0</sup>C, o N<sub>2</sub>O se quebra em N<sub>2</sub> e O<sub>2</sub>.

## POTÊNCIA

N<sub>2</sub>O é o menos potente dos gases anestésicos, entretanto, ele permanece o anestésico mais frequentemente administrado. Certa vez pensou-se que quaisquer efeitos do N<sub>2</sub>O fosse um resultado da exclusão do O<sub>2</sub> das células cerebrais, porque o N<sub>2</sub>O é 35 vezes mais solúvel que o N<sub>2</sub> e 100 vezes mais solúvel que o O<sub>2</sub>. Desde então tem sido demonstrado que N<sub>2</sub>O pode, na presença de O<sub>2</sub> adequado, produzir depressão do SNC. Quando uma mistura de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> na proporção 65%:35% é administrado a pacientes que não tenham sido pré-medicados, o Estágio II de anestesia raramente é alcançado. Em alguns pacientes, delírio é produzido, e em menor número ainda, a anestesia cirúrgica (estágio III) é obtida.

Com uma CAM (concentração alveolar mínima de anestesia que impede movimentos em 50% dos pacientes, em resposta a uma incisão cirúrgica padrão) de 105%, o N<sub>2</sub>O é incapaz de produzir anestesia adequada, exceto se administrado em condições hiperbáricas. Mais realisticamente, anestesia de profundidade cirúrgica não é rotineiramente obtida, exceto com um gás inalatório mais potente ou com anestésico intravenoso combinados ao N<sub>2</sub>O. Tais agentes intravenosos incluem os barbitúricos e opióides e os agentes inalatórios incluem halotano, enflurano e isoflurano.

O N<sub>2</sub>O em doses sub-anestésicas produz analgesia, uma alteração na percepção de dor do paciente. É estimado que uma mistura 20% /:80% de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> produza analgesia equivalente de 10 a 15 mg de morfina. A concentração ótima de N<sub>2</sub>O para produção de analgesia, enquanto o paciente ainda se mantém cooperativo é de cerca de 35%. Contudo, a variabilidade biológica pode alterar significativamente estes valores em pacientes, curva de distribuição.

## FARMACOLOGIA

Após o N<sub>2</sub>O ser inspirado através da boca e/ou nariz, é transportado através do trato respiratório para dentro dos sacos alveolares, onde ele é rapidamente absorvido para a circulação pulmonar. Por causa da alta concentração alveolar de N<sub>2</sub>O e do grande gradiente alveolo-capilar de N<sub>2</sub>O, acima de 1000mL/ minuto. O N<sub>2</sub>O substitui o N<sub>2</sub> nos líquidos corpóreos, sendo N<sub>2</sub> eliminado conforme a mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> é inalada. Sendo 35 vezes mais solúvel no sangue que o N<sub>2</sub> que ele substitui, grandes volumes de N<sub>2</sub>O podem ser absorvidos durante períodos prolongados de administração.

Alterações significativas podem ocorrer dentro de cavidades corpóreas preenchidas com ar, durante a administração de N<sub>2</sub>O por causa do seu grau de absorção. Durante a indução da sedação ou da analgesia com a mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> e durante procedimentos demorados, o N<sub>2</sub>O entra em cavidades preenchidas com ar 35 vezes mais rapidamente do que o N<sub>2</sub> consegue deixar a cavidade. Isto produz um aumento na pressão ou volume da cavidade. Exemplos específicos disto incluem o aumento da distensão intestinal se houver obstrução intestinal; pressão aumentada no espaço pleural piorando um pneumotórax; e “expansão do espaço aéreo do ouvido médio capaz de realmente, deslocar um enxerto timpanoplástico”.

Por causa desta absorção rápida, dois fenômenos interessantes são observados quando o N<sub>2</sub>O é administrado, os famosos: “efeito concentração” e o “efeito do segundo gás”. O efeito concentração” ocorre quando altas concentrações de um gás são administradas. Quanto maior a concentração do gás inalado, mas rapidamente a tensão arterial do gás se eleva. Por exemplo, um paciente recebendo a mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> em uma proporção 75%:25% , absorverá até 1000ml/min de N<sub>2</sub>O durante os estágios iniciais de indução. Conforme o volume de N<sub>2</sub>O é removido dos pulmões para o sangue, gás fresco é literalmente aspirado do fluxômetro, aumentando a velocidade com que a tensão arterial de N<sub>2</sub>O se eleva. Se, entretanto, um paciente receber somente N<sub>2</sub>O a 10% (um número mais adequado em Odontologia que 75%), a absorção de N<sub>2</sub>O pelo sangue será somente de 150mL/min, o que resulta em nenhuma mudança significativa na velocidade de absorção do gás ou na velocidade com que a tensão arterial de N<sub>2</sub>O se eleva.

O “efeito do segundo gás” ocorre quando um segundo anestésico inalatório é administrado juntamente com a mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> .O “efeito do segundo gás” também está relacionado à absorção muito rápida, acima de 1000mL/min ,de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> durante indução da anestesia. Por causa da absorção extremamente rápida de um grande volume de N<sub>2</sub>O, uma forma de vácuo se desenvolve nos alvéolos e força a chegada de mais gás fresco (N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> mais os outros anestésicos inalatórios misturados) para dentro dos pulmões. Por exemplo, se o halotano a 1% é administrado junto com a mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> em uma proporção 75%:25%, sua absorção será mais rápida que a prevista. Iste é o “efeito do segundo gás”, tão utilizado pelos médicos anestesistas.

O N<sub>2</sub>O é absorvido rapidamente a partir dos sacos alveolares para dentro da circulação pulmonar. A saturação primária do sangue e do cérebro com o N<sub>2</sub>O é realizada pelo deslocamento do N<sub>2</sub> do alvéolo e do sangue, e ocorre dentro de 3 a 5 minutos do início da administração. Este dado é clinicamente significativo, já que, uma vez que o paciente pode permanecer (idealmente) a um percentual ajustado de N<sub>2</sub>O por 3 a 5 minutos, antes que a concentração do N<sub>2</sub>O inspirado seja aumentada, permite que o efeito clínico pleno para uma determinada concentração de N<sub>2</sub>O se desenvolva antes que mais gás seja adicionado. Na prática clínica esta espera de 3 a 5 não é necessária.

Tecidos com fluxos sanguíneos maiores - incluindo o cérebro, coração, fígado e rins – receberão mais  $N_2O$  e conseqüentemente absorverão maiores volumes de gás. Os demais tecidos, que possuem um suprimento sanguíneo relativamente pequeno, tecido conjuntivo, adiposo e muscular, absorvem somente uma pequena porção de  $N_2O$  até que a saturação primária seja completada. Neste momento, estes tecidos desempenham um papel predominante na absorção do  $N_2O$ . Já que a captação e a absorção do  $N_2O$  por estes tecidos é lenta, denitrogenação pode levar de 6 a 7 horas, não há nenhum “reservatório” de  $N_2O$  presente neles para impedir a recuperação quando a oferta de  $N_2O$  for suprida.

Por anos supôs-se que  $N_2O$  não se submetia a biotransformações no corpo. Porém está demonstrado que bactérias anaeróbicas no cólon metabolizam  $N_2O$  através de uma via redutora com produção de radicais livres. Não há evidência convincente de que estes radicais livres provoquem qualquer dano orgânico específico. Apesar disto, a vasta maioria do  $N_2O$  inalado é exalado através dos pulmões dentro de 3 a 5 minutos após a interrupção de sua oferta. Aproximadamente 1% do  $N_2O$  inalado será eliminado mais lentamente (acima de 24h) através dos pulmões e pele.

Ao concluir o procedimento, o fluxo de  $N_2O$  é interrompido e o  $N_2O$  se difunde do sangue para os alvéolos tão rapidamente quanto se difundiu para o sangue durante a indução. Se for permitido ao paciente respirar ar atmosférico neste momento, um fenômeno interessante conhecido como “hipóxia difusional” (o fenômeno de Fick) pode se desenvolver. A hipóxia difusional é responsável pela maioria dos relatos de cefaléia, náusea e letargia que ocorrem após administração do  $N_2O$  – um efeito “ressaca”. Os alvéolos do paciente, que está respirando o ar atmosférico se tornam preenchidos com uma mistura de  $N_2$ ,  $O_2$ ,  $CO_2$ ,  $N_2O$  e  $H_2O$  (em estado de vapor). Durante os primeiros minutos que o paciente respira o ar atmosférico, grandes volumes de  $N_2O$  se difundem a partir do sangue e são expirados. Cerca de 1500 mL/min de  $N_2O$  podem ser expirados no primeiro minuto pelo paciente que tinha respirado  $N_2O-O_2$  na proporção 75%:25%. Este número cai para 1200 mL no segundo minuto e para 1000 mL no terceiro. O “efeito concentração” previamente discutido está agora reverso, os gases irrompem para fora dos pulmões. Mais  $CO_2$  é removido do sangue que o usual por causa deste efeito. A pressão parcial sanguínea de  $CO_2$  diminuída reduz o estímulo para ventilar, produzindo depressão respiratória.

Mais importante ainda, a difusão rápida de grandes volumes de  $N_2O$  para os alvéolos produz uma significativa diluição do  $O_2$  dentro dos alvéolos. Nos alvéolos normais cerca de 14% de  $O_2$  está presente. Isto pode ser reduzido para 10% durante os primeiros minutos após interrupção da oferta de  $N_2O$ . A hipóxia resultante produz cefaléia, náusea e letargia.

Os efeitos adversos da hipóxia difusional podem ser evitados pela administração protocolar de  $O_2$  a 100% por pelo menos 3 a 5 minutos após interrupção da oferta de  $N_2O$ . A hipóxia difusional, após sedação com  $N_2O-O_2$  inalatórios, é improvável que se desenvolva. Da maneira como a técnica é habitualmente utilizada em Odontologia quando o fenômeno de Fick acontece, geralmente, ele é clinicamente insignificante.

A recuperação dos efeitos do  $N_2O$  é geralmente rápida e completa. Se, na opinião do administrador da droga, o paciente está plenamente recuperado, pode ser permitido a ele que deixe o consultório desacompanhado, dirija seu automóvel e volte a suas atividades normais sem impedimentos. Esta é uma das importantes vantagens da técnica de sedação inalatória com a mistura  $N_2O-O_2$ .

O  $N_2O$  não é alergogênico e é menos tóxico entre todas as drogas anestésicas inalatórias.

## **SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC):**

O verdadeiro mecanismo de ação do N<sub>2</sub>O ainda é desconhecido, mas quase todas as formas de percepção são deprimidas (visão, audição, toque e dor). A memória é afetada em um grau mínimo, bem como a capacidade de se concentrar ou desempenhar atos que necessitem de inteligência.

Quando administrado com níveis fisiológicos de oxigênio (maiores que 20%), o N<sub>2</sub>O produz uma leve depressão do SNC, principalmente no córtex cerebral. Em níveis terapêuticos, N<sub>2</sub>O não exerce quaisquer outras ações no SNC. A área postrema (centro do vômito) da medula não é afetada pelo N<sub>2</sub>O a menos que a hipóxia ou a anóxia estejam presentes. A ocorrência de náuseas e vômitos após a administração de N<sub>2</sub>O são incomuns na ausência de anóxia ou hipóxia.

## **SISTEMA CARDIOVASCULAR :**

Uma discreta depressão da contração miocárdica é produzida na mistura de 80% de N<sub>2</sub>O: 20% de O<sub>2</sub> através de uma ação direta da droga no coração. A resposta vascular do músculo liso à nor-epinefrina é discretamente aumentada neste nível. Em níveis abaixo desta proporção não existem efeitos clinicamente significativos no sistema cardiovascular.

Não existem alterações na frequência cardíaca ou no débito cardíaco que sejam diretamente atribuíveis ao N<sub>2</sub>O. Na ausência de hipóxia ou hipercapnia, a pressão sanguínea permanece estável com uma insignificante diminuição conforme a sedação continua. Observa-se vasodilatação cutânea a qual produz um grau de enrubescimento e perspiração. A vasodilatação pode ter vantagens clínicas por facilitar a punção venosa em pacientes apreensivos ou que possuam veias superficiais difíceis de acessar.

## **SISTEMA RESPIRATÓRIO:**

O N<sub>2</sub>O não é lesivo ao epitélio pulmonar. Por esta razão ele pode ser administrado a pacientes com asma sem nenhum risco de broncoespasmo. Alterações na frequência respiratória ou no volume corrente são mais prováveis de serem resultados do alívio da ansiedade pelo sedativo (respiração mais lenta e mais profunda) ou da aproximação do estágio excitatório (rápida e superficial), do que propriamente dito de uma ação direta de N<sub>2</sub>O. O volume-minuto basal está suavemente elevado com uma mistura N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> a 75%:25% sem afetar a resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>.

## **SISTEMA DIGESTIVO:**

O N<sub>2</sub>O não tem ações clinicamente significativas sobre o tubo digestivo e seus anexos. Na presença de disfunção hepática, N<sub>2</sub>O pode ainda ser usado sem risco de superdosagem ou reação adversa.

## **SISTEMA URINÁRIO:**

ON<sub>2</sub>O não exerce efeitos significativos sobre os rins ou sobre o volume e composição da urina.

### **SISTEMA HEMATOPOÉTICO:**

O N<sub>2</sub>O inibe as ações da metionina sintetase, uma enzima do metabolismo da vitamina B<sub>12</sub>, acarretando o mal funcionamento da medula óssea. Isto pode levar a um quadro similar ao da anemia perniciosa em animais de laboratório expostos à N<sub>2</sub>O por períodos prolongados. Exposição a longo prazo ao N<sub>2</sub>O (como ocorre no tratamento do tétano) pode produzir inibição transitória da medula óssea. Todos os casos relatados na literatura, envolveram exposições por mais de 24h seguidas.

Exposições de curto prazo repetitivas ao N<sub>2</sub>O são de maior relevância. Uma neuropatia lembrando a deficiência de B<sub>12</sub> tem sido relatada em dentistas que regularmente usam N<sub>2</sub>O na sua prática e em pessoas que abusam de drogas. Entende-se que isto seja resultado de uma combinação da ação do N<sub>2</sub>O sobre a metionina sintetase e da exposição crônica à altas concentrações de N<sub>2</sub>O, como na equipe do cirurgião-dentista que opera dentro da cavidade oral. Além disso, existe um achado consistente em estudos epidemiológicos retrospectivos de que a prevalência de abortamento espontâneo entre mulheres que trabalham em salas operatórias. Até o momento nenhuma relação causa-efeito foi comprovada. Um estudo recente sugere que a fertilidade está diminuída em mulheres expostas a N<sub>2</sub>O por longos períodos de tempo ADA (American Dental Association – House of Delegates) e a NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) criaram normas de segurança regulamentando o uso do N<sub>2</sub>O em Odontologia com máscaras de indução do gás dotadas de sistema de sucção e drenagem dos gases (scavenging), para fora do consultório, através de bomba de vácuo. Esta normatização, permite que o staff do consultório esteja protegida dos efeitos oriundos das exposições crônicas ao gás, responsáveis por algumas doenças ocupacionais. Os limites de saturação permitidos por estes órgãos, para o ambiente do consultório são da ordem de 50ppm, plenamente mantidos através do sistema de drenagem dos gases exalados.

### **MÚSCULOS ESQUELÉTICOS:**

N<sub>2</sub>O pode produzir relaxamento de músculos esqueléticos. Qualquer efeito desta natureza observado durante sedação inalatória deve ser atribuída ao alívio da ansiedade e não à ação direta do N<sub>2</sub>O.

### **SISTEMA GENITAL E GRAVIDEZ:**

N<sub>2</sub>O e O<sub>2</sub> são frequentemente usados como coadjuvantes no manuseio da dilatação e período expulsivo do trabalho de parto. Contrações uterinas não são inibidas em frequência ou intensidade. N<sub>2</sub>O atravessa a placenta facilmente e o conteúdo sanguíneo fetal de O<sub>2</sub> pode cair dramaticamente se O<sub>2</sub> abaixo de 20% estiver sendo ofertado junto com o N<sub>2</sub>O. A Gravidez não contra-indica o uso de sedação inalatória com N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>. Mas como medida de segurança, tanto o seu uso como com o de qualquer tratamento eletivo em Odontologia, deve ser evitado.

### **CONTRA-INDICAÇÕES:**

Não existem contra-indicações ao uso de N<sub>2</sub>O se combinado com adequada percentagem de O<sub>2</sub>.

Se administrado com um mínimo de 25% de O<sub>2</sub>, ele é um fármaco (gás) seguro”

O N<sub>2</sub>O é um anestésico muito seguro se O<sub>2</sub> for fornecido em concentração suficiente.

Há alguns anos atrás através de estudos comprovou-se que N<sub>2</sub>O não é um vapor inócuo, como era considerado. A exposição crônica de profissionais da equipe Odontológica a níveis altos de N<sub>2</sub>O tem sido associada (embora não definitivamente comprovada) a risco maior de aborto, má-formações e outros tipos de doenças. A exposição crônica de profissionais de Saúde Bucal tem sido associada, indubitavelmente, a uma neuropatia sensorial extremamente debilitante. A ocorrência da neuropatia por N<sub>2</sub>O está usualmente limitada a pessoas que abusaram propositalmente da droga. Uso abusivo não terapêutico.

### OXIGÊNIO (O<sub>2</sub>)

O<sub>2</sub> é o segundo componente da técnica de sedação inalatória.. Foi preparado, em 1727, por Stephen Hales (que não o reconheceu como uma substância simples), ele foi descoberto como um elemento, em 1771, por Joseph Priestley (o mesmo homem que descobriu o N<sub>2</sub>O em 1776) e quase simultaneamente, por Karl Scheele.

### **PREPARAÇÃO**

O<sub>2</sub> é geralmente preparado por destilação fracionada de ar liquefeito. O N<sub>2</sub> é o primeiro gás a ebulir com O<sub>2</sub> permanecendo na fase líquida. Este método de preparação foi primeiramente empregado em 1895 por Linde. Outros métodos de produção de O<sub>2</sub> incluem os seguintes:

- 1) Aquecimento de peróxido de bário (BaO<sub>2</sub>) a 800<sup>0</sup>C, ponto em que forma BaO + O<sub>2</sub>;
- 2) Eletrólise da água : 2H<sub>2</sub>O ————— H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub>
- 3) Reação entre peróxido de sódio e água: 2Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O \_\_\_\_ 4NaOH + O<sub>2</sub>

### **PROPRIEDADES**

O<sub>2</sub> é um gás límpido, incolor e inodoro, com peso molecular de 32. Ele compreende 20.9% do ar atmosférico. Sua gravidade específica é 1.105, enquanto a do ar é 1. Ele é estocado em cilindros de gás comprimido em estado gasoso. Um cilindro cheio tem 2000 psi (libras por polegada quadrada) em temperatura ambiente. Sua solubilidade na água é 2.4 volumes percentuais a 37<sup>0</sup>C e é 4.9 a 0<sup>0</sup> C. O cilindro de O<sub>2</sub> é verde, nos Estados Unidos e, internacionalmente, branco, conforme padrões da Organização Mundial da Saúde.

O<sub>2</sub> não é inflamável, mas alimenta combustão. Sob altas pressões na presença de óleo ou graxa, O<sub>2</sub> pode provocar explosões. Assim, uso de óleo ou graxa, dentro ou em torno dos cilindros, válvulas redutoras ou fontes de parede, deve ser estritamente evitado.



## **EFEITOS DO O<sub>2</sub> A 100%**

### **SNC**

A inalação de O<sub>2</sub> a 100% não têm efeito sobre o córtex cerebral. Os traçados eletroencefalográficos permanecem inalterados. O fluxo sanguíneo cerebral pode ser reduzido em até 10% como um resultado da constricção dos vasos sanguíneos cerebrais causada pelo O<sub>2</sub> a 100% .

### **SISTEMA CARDIOVASCULAR**

A inalação de O<sub>2</sub> a 100% está associada a suave queda em ambos, frequência cardíaca (menos 3 a 4 bpm) e débito cardíaco (menos 10 a 20%). O fluxo coronariano pode ser reduzido em 10% neste momento. Existe um discreto aumento da pressão diastólica sem mudanças na sistólica com a inalação de O<sub>2</sub> a 100%. Isto é resultado do aumento da resistência periférica secundária a uma vasoconstricção generalizada que ocorre em vasos cerebrais, renais, retinianos e outros durante a inalação. A inalação de O<sub>2</sub> em concentrações acima de 40% pode produzir fibroplasia retiniana em lactentes prematuros muitos meses mais tarde.

### **SISTEMA RESPIRATÓRIO**

Após 2 minutos de inalação de O<sub>2</sub> a 100% , o volume-minuto se diminui discretamente (em 3 %). Isto ocorre porque ar atmosférico (O<sub>2</sub> a 21 %) produz estimulação tônica contínua da ventilação através de quimioceptores localizados nos corpúsculos aórticos e carotídeos. A inalação de O<sub>2</sub> a 100% abole esta estimulação reflexa, resultando em diminuição do volume-minuto. Após 6 a 8 minutos de inalação de O<sub>2</sub> a 100% , o volume-minuto realmente aumenta em 7.6%. Este aumento é produzido através da estimulação de receptores de irritação nas vias aéreas inferiores ou pela vasodilatação das arteríolas pulmonares com estimulação reflexa respiratória a partir da suave congestão pulmonar.

## **ANATOMIA**

A anatomia do sistema respiratório será revista a fim de aqueles envolvidos com uso de sedação inalatória possuam um melhor conhecimento dos processos envolvidos na produção do estado de relaxamento observado.

O sistema respiratório é composto de um certo número de partes. Estas podem ser agrupadas em: 1) Aquelas partes envolvidas no transporte de gases, nos dois sentidos, entre meio ambiente e a zona de troca dos pulmões. 2) Aquelas partes envolvidas com a troca de gases, nos dois sentidos, entre sangue e ar, variavelmente chamada de “zona de troca dos pulmões” e “zona respiratória”. A porção do sistema respiratório envolvido na condução de gases é chamada “espaço morto anatômico” uma vez que não há troca de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> entre o ar e o sangue.

As seguintes estruturas são incluídas na zona condutora (figura 14.4 – pág. 214)):

- Nariz
- Faringe
- Laringe
- Traquéia
- Brônquios
- Bronquíolos

A boca é considerada uma via respiratória acessória.

As seguintes estruturas são incluídas na zona de troca (figura 14.5 – pág. 215):

- Bronquíolos respiratórios
- Ductos alveolares
- Sacos alveolares

## **NARIZ**

O nariz ou cavidade nasal é anatomicamente a porção mais alta do sistema respiratório. Ele começa como dois acessos flexíveis, ostensivos, elásticos chamados “asas” ou “aletas”, delimitando um espaço de cada lado chamado “vestíbulos”. As cavidades nasais se prolongam posteriormente como espaços aéreos pares. O lado esquerdo e direito são separados por um septo nasal osteo-cartilaginoso. No seu aspecto posterior o septo nasal termina acima e atrás do palato mole e as cavidades nasal direita e esquerda se unem para formar a parte mais alta da faringe, a nasofaringe.

O nariz tem várias funções na respiração. Sua função primária é aquecer e umidificar o ar. O processo de aquecimento é prontamente realizado pela mucosa nasal que é bem dotada de um excelente suprimento sanguíneo. Este grande fluxo sanguíneo através da mucosa nasal é responsável pelo aquecimento do ar inspirado, um processo que se continua ao longo do sistema respiratório.

O nariz também serve como: 1) defesa contra microrganismos e corpos estranhos, uma função desempenhada pelos cílios e pelo filme de muco achado ao longo de toda zona condutora – as células caliciformes e as glândulas submucosas são as responsáveis pela formação desta camada mucinosa. 2) conduzir o ar nos dois sentidos 3)ressonância vocal, uma função partilhada com os seios paranasais (sacos preenchidos com ar dentro do crânio que se esvaziam para dentro do nariz); e 4) um órgão envolvido coma percepção de odores.

Na sedação inalatória, conforme praticada pelos dentistas, o nariz é a rota primária de entrada dos gases anestésicos no paciente. Situações nas quais o paciente se torna incapaz de respirar bem pelo nariz, tais como no desvio de septo e sinusites, complicarão o procedimento de sedação inalatória.

## **BOCA**

A boca é considerada uma via respiratória acessória. A maioria das pessoas ocasionalmente respirará pela boca especialmente durante a fala e sempre que a via nasal estiver ocluída, como durante infecções respiratórias. Como o nariz, a boca, por causa de sua superfície grande de mucosa e de seu rico suprimento sanguíneo, serve

para aquecer e umidificar o ar , conforme ele entra no corpo. A boca termina nos pilares palatinos posteriores. Estes pilares se estendem superiormente até encontrar a úvula, uma tira carnuda de tecido macio localizado na linha mediana, no limite posterior do palato mole.

A base da língua brota da hipofaringe para ocupar o assoalho da boca. Usando outras estruturas passivas da cavidade bucal , a língua e reflexos orofaríngeos protegem ativamente a via aérea de ameaças.

Já que a boca é a região na qual o dentista trabalha, esta região não estará envolvida diretamente com a administração de  $N_2O-O_2$ , contudo, a boca está disponível para a oferta de gases, especialmente durante emergências. Em tais casos, ambos, a boca e o nariz, podem ser usados para propósitos de ventilação.

## **FARINGE**

A faringe se estende da porção posterior do nariz até o limite inferior da cartilagem cricóide, onde torna-se contínua com o esôfago e a laringe. A palavra “faringe” deriva do grego significando “garganta”. Para fins anatômicos, a faringe é dividida em três regiões: 1) Nasofaringe (ou cavum); 2) Orofaringe 3) Laringofaringe ( ou hipofaringe).

A nasofaringe se estende do limite posterior do nariz até o nível do palato mole. As tubas eustaquianas ou faringotimpânicas se abrem para dentro da nasofaringe conectando-a ao ouvido médio.

A orofaringe começa superiormente a nível do palato mole termina a nível da base da língua e da cartilagem epiglote, inferiormente.

A hipofaringe começa superiormente no nível da epiglote, indo até a divisão entre laringe e esôfago. É o mais curto segmento da faringe. As funções principais da faringe são conduzir, aquecer e umidificar o ar e remover corpos estranhos. A junção da faringe com o esôfago representa a parte mais estreita da via digestiva superior. Corpos estranhos aprisionados neste nível podem produzir diminuição significativa do fluxo aéreo ou broncoaspiração.

## **EPIGLOTE**

Embora não seja uma parte que integra o sistema respiratório, a epiglote, uma estrutura platiforme que se estende postero-superiormente a partir da base da língua, deve ser citada. Ela funciona como uma comporta tampando a laringe que se fecha durante deglutição, cobrindo a via aérea a fim de que materiais engolidos entrem no esôfago.

## **LARINGE**

No adulto, a laringe é achada ao nível da primeira à quinta vértebra cervicais, consistindo de certo número de cartilagens cercado a extremidade superior da traquéia (figura 14.6 – pág. 216). “Pomo de Adão” é um outro nome comum para a laringe (mais precisamente “pomo de Adão” denota a cartilagem tireóideia) . A cavidade laríngea se estende desde logo abaixo da epiglote até o limite superior da cartilagem cricóide, onde ela se torna contínua com a traquéia.

A função primária da laringe é a fonação, mas ela também tem um papel protetor, já que a via aérea se torna bem estreita neste ponto. Estruturas achadas dentro

da cavidade laríngea incluem as pregas vestibulares (falsas cordas vocais) e as cordas vocais verdadeiras que são duas pregas branco-peroladas da mucosa.

A porção mais estreita da laringe, no adulto, está localizada nas cordas vocais verdadeiras, enquanto, na criança abaixo de 10 anos, estão no anel de cartilagem cricóide. Objetos aspirados maiores encaixam neste sítio. Eles usualmente podem ser desencalhados por golpes abdominais ou torácicos (manobras de Heimlich). Materiais suficientemente pequenos para passar por estes sítios usualmente entram pelos brônquios-fonte, direito ou esquerdo, situação séria, mas que não ameaça a vida agudamente.

## **TRAQUÉIA**

A traquéia é uma estrutura tubular que começa na cartilagem cricóide. Tal tubo é formado por 16 a 22 anéis cartilagosos com formato de “C”, que são incompletos na sua face posterior. Uma fita de músculo liso liga as extremidades posteriores dos anéis cartilagosos. A traquéia se estende através do pescoço para dentro do mediastino até um ponto na altura da junção dos terços superior e médio do esterno, onde ela se divide nos brônquios-fonte. Carina é o nome dado à cartilagem localizada no ponto da bifurcação. A carina está localizada cerca de 5 cm abaixo da fúrcula supraesternal. A traquéia tem 10 a 13 de comprimento, em diâmetro externo de 2.5 cm e interno de 1 a 1.5 cm. Esta dimensão está maior durante senectude e menor durante gestação (devido a edema).

## **BRÔNQUIOS**

Os brônquios-fonte se ramificam a partir da traquéia, no nível da carina. Por causa da posição do coração no mediastino, o ângulo formado pelo brônquio-fonte esquerdo  $45$  a  $55^{\circ}$  é maior que o formado pelo direito ( $20$  a  $30^{\circ}$ ). Isto é de importância já que objetos pequenos aspirados terão maior tendência a entrar no pulmão direito que no esquerdo.

Cada um dos brônquios-fonte se divide em ramos que suprem cada lobo pulmonar. O brônquio-fonte direito é mais curto e largo, ramificando-se para os lobos superior e médio e continuando-se como brônquio lobar inferior direito.

O brônquio lobar superior direito se forma a 2cm da carina, enquanto o esquerdo a cerca de 5cm da carina. Cada um destes brônquios lobares, por sua vez, ramifica-se. O brônquio lobar superior direito origina 3 divisões, enquanto o brônquio lobar médio origina 2 divisões e o brônquio lobar inferior direito origina 5 a 6.

O brônquio-fonte esquerdo é, de certo modo, mais longo e fino que o direito. Ele termina na origem do brônquio lobar superior esquerdo e se continua como brônquio lobar inferior esquerdo. O brônquio lobar inferior esquerdo, a continuação do brônquio-fonte esquerdo, origina 4 ramos.

## **BRONQUIÓLOS**

Os brônquios continuam a se bifurcar ou trifurcar até bem dentro da periferia de cada pulmão. Conforme estas divisões ocorrem, o número de brônquios aumenta rapidamente, bem como a superfície total do sistema respiratório. Conforme os

brônquios se dividem, eles se tornam menores e seus anéis cartilagosos gradativamente diminuem e se tornam placas irregulares. Cartilagem é achada em bronquíolos até que seu diâmetro se reduza a cerca de 0.66 a 1 mm, neste ponto a cartilagem desaparece inteiramente.

As primeiras 17 divisões da árvore traqueobrônquica compreendem ainda porções meramente condutoras já que as trocas de  $O_2$  e  $CO_2$  – função primária do sistema respiratório - não ocorrem aí. Isto é o “espaço morto”. Cerca de 150mL de ar é achado na zona condutora de um adulto de tamanho médio.

Das 17<sup>a</sup> até a 23<sup>a</sup> divisões, ocorrem mudanças na parede da vias aéreas que dramaticamente aumentam sua superfície. Estas vias aéreas compreendem a “zona respiratória” e incluem os bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e sacos alveolares que possuem alvéolos, os finais das vias aéreas e unidades onde as trocas gasosas ocorrem.

## **ALVÉOLOS**

O alvéolo é essencialmente um bolsão de ar cercado por uma fina membrana, contendo muitos capilares (figura 14.7). A distância entre a luz do alvéolo e a luz do capilar é de cerca de 0.35 a 0.5  $\mu m$ . Esta parede fina com grande área é essencial para rápida troca gasosa entre sangue e ar. Gases nos alvéolos estão separados do sangue por quatro camadas: 1) Cobertura mucinosa; 2) Epitélio alveolar que é interrompido em alguns locais; 3) Interstício 4) Endotélio do capilar pulmonar. O sangue permanece no capilar alveolar por cerca de 5s. Entretanto a troca gasosa é tão veloz que ela está concluída no instante que o sangue completar apenas  $\frac{1}{4}$  de sua trajetória no capilar.

## **FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA**

Os gases são inalados através do nariz e/ou boca e são transportados para a “zona respiratória”, os mais de 300 milhões de alvéolos, nos quais as trocas de gases entre alvéolos e capilares ocorrem. A troca de gases depende inteiramente da difusão dos gases através de membranas e é controlado pelas pressões parciais dos respectivos gases em cada lado da “membrana alveolar”.

Os capilares pulmonares são únicos por formar a mais densa rede capilar do corpo. Estima-se que os capilares tenham cerca de 10  $\mu m$  de comprimento e 7  $\mu m$  de calibre. Eles são tão finamente entrelaçados que eles podem ser considerados preferivelmente como uma “piscina de sangue” do que uma série de tubos. Em adultos, a superfície da interface alveolo-capilar pulmonar é cerca de 70  $m^2$ , equivalendo 40 vezes a superfície cutânea. Em um dado instante, há cerca de 100 a 300 mL de sangue nestes capilares. Dail compara isto à dispersão de uma colher-de-chá de sangue sobre 1  $m^2$  de área. Os gases dentro dos alvéolos estão separados por cerca de 1 a 2  $\mu m$  de tecido: 1) Cobertura mucinosa; 2) Epitélio alveolar que é interrompido em alguns locais; 3) Interstício; 4) Endotélio do capilar pulmonar.

## **MECÂNICA RESPIRATÓRIA**

Como os gases entram nos alvéolos vindos do meio extracorpóreo? O ar se move do meio ambiente até a membrana alvéolo –capilar por causa de diferenças de pressão dentro do sistema respiratório. Os gases se movem de uma zona de pressão mais alta para outra de pressão inferior.

O ciclo ventilatório típico pode ser dividido em 5 fases: pré-inspiração; pico inspiratório; inspiração final; pico expiratório e expiração final.

Na pré-inspiração, a pressão dentro da cavidade pleural está negativa:  $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ , a pressão do pulmão normal em repouso. Esta pressão subatmosférica é produzida pela tendência natural do pulmão se retrair para dentro e da parede torácica se retrair para fora.

Quando a inspiração começa, os músculos inspiratórios se contraem aumentando a cavidade torácica e a negatividade da pressão intratorácica ainda mais. Isto resulta em expansão dos alvéolos e da negatividade pressórica dentro deles.

Com o desenvolvimento da pressão alveolar negativa, o ar flui por os pulmões através do nariz e/ou boca. Conforme o ar entra no sistema, um volume de enchimento desenvolve pressão, resultando em interrupção da inspiração, volume inspiratório máximo é alcançado. A pressão pleural alcança seu valor mais negativo, a pressão intralveolar volta a zero, conforme os gases entram no alvéolo. Expiração começa agora.

A pressão pleural retorna ao seu valor original ( $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), resultando na criação de uma pressão positiva dentro do alvéolo durante expiração e no fluxo máximo de saída de ar. No fim da expiração, a pressão alveolar retorna a zero, o fluxo expiratório cessa e o pulmão retorna a seu volume de repouso. Sob condições respiratórias normais a maioria das pressões que são geradas ocorre como resultado das características elásticas do pulmão.

Músculos estão envolvidos no processo de respirar ajudando a produzir os aumentos na negatividade da pressão que impulsionam ar para dentro do sistema respiratório. Estes músculos são os seguintes:

1. Diafragma – primariamente envolvido
2. Intercostais - primariamente envolvido
3. Abdominais - acessórios
4. Escalenos – acessórios
5. Esternocleidomastóideo – acessórios
6. Alguns músculos dorsais – acessórios

O diafragma é o músculo primário envolvido na respiração silenciosa. Na respiração normal, um movimento diafragmático de 1 cm para baixo faz 350 mL entrar nos pulmões. O volume corrente normal de 500 mL portanto necessitará um movimento diafragmático de cerca de 1,5 cm. Na inspiração silenciosa, o diafragma é provavelmente o único músculo ventilatório que está trabalhando. Os músculos intercostais não participam da respiração silenciosa. Os músculos abdominais na participam na ventilação até 40 lpm. Os músculos abdominais tomam parte mais ativa conforme o volume-minuto se eleva, e a partir de 90 lpm ( como visto em exercício extenuante), os músculos abdominais estão ativamente contribuindo para vigorosa contração. Os músculos escalenos se contraem durante respiração calma, mas sua contribuição ao volume total inspirado não é grande. Os músculos esternocleidomastóideos não participam na respiração calma, entretanto suas ações se tornam vigorosas conforme a ventilação aumenta. Todos os músculos que participam na ventilação estão ancorados ao gradil costal.

## **COMPOSIÇÃO DOS GASES RESPIRATÓRIOS**

A composição dos principais achados no sistema respiratório é a seguinte (em porcentagem):

Gás	Ar inspirado	Ar alveolar	Ar expiratório
O <sub>2</sub>	20.94	14.2	16.3
CO <sub>2</sub>	0.04	5.5	4
N <sub>2</sub>	79.02	80.3	79.7

Vapor d'água constitui menos que 1% do ar atmosférico, enquanto que o ar alveolar, plenamente saturado com água gasosa, contém 6.2%. a pressão exercida pelo vapor d'água é de 47 mmHg e deve ser levado em consideração ao se determinar as pressões parciais dos gases dentro dos alvéolos. Assim:

Pressão atmosférica menos pressão do vapor d'água igual à pressão intralveolar (760 – 47 = 713). As pressões parciais dos gases dentro do alvéolo (pA) é determinado como se segue:

$$pA_{O_2} = 713 \times 14.2/100 = 103 \text{ mmHg}$$

$$pA_{CO_2} = 713 \times 5.5/100 = 40 \text{ mmHg}$$

$$pA_{N_2} = 713 \times 80.3/100 = 570 \text{ mmHg}$$

$$pA_{H_2O} = 47 \text{ mmHg}$$

$$\text{pressão alveolar total no fim da inspiração} = 760 \text{ mmHg}$$

Tabela 14.2 - Pressões parciais dos gases (em mmHg).

Gás	Ar atmosférico	Alvéolo	Sangue arterial	Sangue venoso
O <sub>2</sub>	158.2	103	100	40
CO <sub>2</sub>	0.3	40	40	46
N <sub>2</sub>	596.5	570	573	573
H <sub>2</sub> O	5	47	47	47

Vgf21

A velocidade com que os gases se difundem através das membranas é controlada por diversos fatores, o mais importante deles são as pressões parciais dos gases em cada compartimento (tabela 14-2). Por exemplo, a pressão parcial de O<sub>2</sub> dentro do alvéolo é 103mmHg, enquanto que no capilar pulmonar é de somente 40mmHg. O<sub>2</sub> é portanto impulsionado do alvéolo para o capilar. Quando o sangue arterial chega aos tecidos do corpo ainda tem uma pressão parcial de 100mmHg, enquanto que a pressão parcial de O<sub>2</sub> dentro dos tecidos é somente de 40mmHg. O<sub>2</sub> ,portanto, trafega do plasma para os tecidos por causa deste gradiente de pressão. A pressão parcial de O<sub>2</sub> no plasma cai. No estado de repouso, os tecidos removem cerca de 30% do O<sub>2</sub> disponível. O sangue venoso, deixando os tecidos, ainda contém bastante O<sub>2</sub>; entretanto, durante um exercício violento, os tecidos podem remover quase todo o O<sub>2</sub> disponível. Ao retornar aos pulmões, o sangue venoso rapidamente cede seu CO<sub>2</sub> ( pressão parcial = 46mmHg) ao alvéolo (pressão parcial = 40mmHg) e o O<sub>2</sub> se difunde do alvéolo para o sangue capilar ( pO<sub>2</sub> capilar 40mmHg; pO<sub>2</sub> alveolar 103mmHg).

Estados patológicos podem alterar a velocidade com que as trocas gasosas ocorrem dentro dos pulmões, por exemplo, no enfisema, a área total de membranas alvéolo-capilares está reduzida; na pneumonia, as paredes alveolares estão espessadas, inibindo portanto a difusão; na asma, a obstrução brônquica reduz a pO<sub>2</sub> alveolar ,

impedindo as trocas gasosas; e na metahemoglobinemia, a capacidade do sangue transportar O<sub>2</sub> está reduzida.

N<sub>2</sub>O, quando inalado, agirá do mesmo modo que os gases descritos previamente. Quando o primeiro é inalado, a pressão parcial de N<sub>2</sub>O dentro do alvéolo estará elevada. Enquanto que no capilar será zero. Um fluxo de N<sub>2</sub>O ocorrerá rapidamente do alvéolo para o capilar e a mesma resposta ocorrerá em direção aos tecidos. Quando o sangue se tornar saturado de N<sub>2</sub>O (3 a 5 min), a velocidade de difusão para dentro do sistema cardiovascular cai.

Ao término do procedimento, O<sub>2</sub> a 100% é administrado ao paciente e a oferta de N<sub>2</sub>O é interrompida. O alvéolo, agora, contém pouco ou nenhum N<sub>2</sub>O, enquanto que o sangue venoso retornando ao pulmão, é rico em N<sub>2</sub>O. Então o N<sub>2</sub>O se difunde do sangue para o alvéolo e daí para fora do corpo, através do trato respiratório

#### Bibliografia consultada:

- 1- The National Formulary: *The US pharmacopoeia*. Rockville, Med 1990, US Pharmacopoeial Convention.
- 2- Wood M, Wood: *Drugs and anesthesia: pharmacology of anesthesiologists*. Baltimore, 1982, Williams & Wilkins.
- 3 - Wollman H, Smith TC: Uptake, distribution, elimination, and administration of inhalational anesthetics. In Goodman LS, Gilman A, eds : *Pharmacological basis of therapeutics*, ed 5. New York, 1975, Macmillan.
- 4- Gould DB, Lampert BA, MacKrell TN: Effect of nitrous oxide solubility on vaporizer aberrance, *Anesth Analg* 61 (11) :938, 1982.
- 5- Gillman MA: Analgesic ( sub anesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system: a review of the evidence, *Life Sci* 39 (14):1209, 1986.
- 6- Longnecker DE, Miller FL: Pharmacology of inhalational anesthetics. In Rogers MC, Tinkers JH, Covino BG et al, eds: *Principles and practice of anesthesiology*. St Louis, 1993, Mosby.
- 7- Taylor E, Feinstein R, White PF et al.: Anesthesia for laparoscopia cholecystectomy: is nitrous oxide contraindicated? *Anesthesiology* 76 : (4): 541, 1992
- 8- Sevinghaus JW: The rate of uptake of nitrous oxide in man, *Jclin Invest* 33:1183, 1954
- 9- Epstein RM, Rackow H, Salanitro E et al: Influence of the concentration effect on the uptake of anesthetic mixtures, *Anesthesiology* 25:364, 1964.
- 10- Longnecker DE, Miller FL: Pharmacology of inhalational anesthetics. In Rogers MC, Tinker JH, Covino BG et al, eds: *Principles and practice of anesthesiology*. St Louis, 1993, Mosby.
- 11- Eger EI II: *Nitrous oxide*. New York, 1985, Elsevier.



- 12- Longnecker DE, Miller FL: Pharmacology of inhalational agents. In Rogers MC, Tinker JH, Covno BG et al, eds: *Principles and practice of anesthesiology*. St Louis, 1963, Mosby.
- 13- Stwert RD, Gorayeb MJ, Pelton GH: Arterial blood gases before, during, and after nitrous oxide: oxygen administration, *Ann 73 Emerg Med* 15 (10) : 1177,1986.
- 14- Quarnstrom FC, Milgron P, Bishop MJ et al: Clinical study of diffusion hypoxia after nitrous oxide analgesia, *Anesth Prog* 38 (1): 21,1991.
- 15- Ramsey DS, Leonesio RJ, Whitney CW et al: Paradoxical effects of nitrous oxide on human memory, *Psychopharmacol* 106 (3):370, 1992.
- 16- Smiley BA, Paradise NF: Does the duration of N<sub>2</sub>O administration affect postoperative nausea and vomiting? *Nurse Anesth* 2 (1):13, 1991.
- 17- Stowe DF, Monroe SM, Maraijic J et al: Effects of nitrous oxide on contractile function and metabolism of the isolated heart, *Anesthesiology* 73(6) : 1220, 1990.
- 18- Horbein TF, Martin WE, Bonica JJ et al: Nitrous oxide effects on the circulatory and ventilatory responses to halothane, *Anesthesiology* 31: 250, 1969.
- 19- Moore PA: Nitrous oxide: oxygen sedation: induction and recovery, *Curr Rev Nurse Anesth* 4:35, 1981.
- 20- Pasternak LR: Outpatient anesthesia. In Rogers MC. Tinker JH, Covino BG et al,eds:*Principles and practice of anesthesiology*.St Louis,1993, Mosby. p 2293.
- 21- Yacoub O, Doell D, Kryguer MH, et al: Depression of hypoxic ventilatory Response by nitrous oxide. *Anesthesiology* 45:385,1976.
- 22- Ross JA, Monk SJ, Duffy SW: Effect of nitrous oxide on halothane-induced hepatotoxicity In hypoxic, enzyme-induced rats ,*Br J Anaesth* 56 (5): 527, 1984.
- 23- Eckenhoff RG, Longnecker DE: The therapeutic gases oxygen, carbon dioxide, helium, and water vapor. In Gilman AG,Rall TW, Nies AS et al,eds:*Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 8. New York, 1990, Pergamon, p 332.
- 24- Deacon R, Lumb M, Perry J et al: Seletive inactivation of vitamin B12 in rats by nitrous oxide, *Lancet* 2: 1023,1978
- 25- Henry RJ: Assessing environmental health concerns associated with nitrous oxide, *JADA* 123(12): 41, 1992
- 26- Franco G: Occupational exposure to anaesthetics: liver injury, microsomal enzyme induction and preventive aspects, *Ital Medicin Lavoro* 11(5): 205, 1989.

