



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA BASTOS FERREIRA DE ALMEIDA

Utilização de Protóxido de Azoto na Urgência Pediátrica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
GUSTAVO MACHADO GUIMARÃES JANUÁRIO SANTOS
PATRÍCIA ALEXANDRA BATISTA MAÇÃO

2017/2018

UTILIZAÇÃO DE PROTÓXIDO DE AZOTO NA URGÊNCIA PEDIÁTRICA

Rita Bastos Ferreira de Almeida

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

rita_falmeida@hotmail.com

Gustavo Machado Guimarães Januário Santos

Assistente convidado, Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina,
Universidade de Coimbra, Portugal

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar E Universitário de Coimbra, Portugal

gjanuario@hotmail.com

Patrícia Alexandra Batista Mação

Assistente convidada, Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina,
Universidade de Coimbra, Portugal

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar E Universitário de Coimbra, Portugal

patriciamacao@gmail.com

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Introdução	3
Materiais e Métodos	4
Dor	5
Protóxido de Azoto	8
Procedimentos em que é utilizado Protóxido de Azoto no Serviço de Urgência	10
- Acesso Venoso Periférico	10
- Punção Lombar	11
- Sutura de Lacerações	12
- Fenómenos Vasoclusivos Dolorosos em Doentes com Anemia Falciforme	13
- Redução de Fraturas	15
Discussão e Conclusão	17
Agradecimentos	20
Referências Bibliográficas	21
Anexo 1	25

Resumo

A dor sentida por uma criança despoleta sentimentos de ansiedade e stress, tanto nesta como nos pais. No contexto de urgência são muitas vezes efetuados procedimentos dolorosos. O propósito deste trabalho foi analisar a utilização de protóxido de azoto nos serviços de urgência e avaliar a eficácia da mistura equimolar de protóxido de azoto e oxigénio (50:50) para alívio da dor e diminuição da ansiedade.

Para tal foi elaborada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed e Medline com as palavras MeSH “Nitrous Oxide”, “Child” e “ Emergency department”. Os artigos foram pesquisados retrospectivamente até ao ano de 1994, dando-se maior relevância aos mais recentemente publicados. Juntamente com esta pesquisa foram também analisados artigos relevantes que constavam como referências dos inicialmente pesquisados.

A mistura equimolar de protóxido de azoto e oxigénio é considerada segura para utilização como analgésico e sedativo em procedimentos dolorosos em Pediatria.

Após a análise bibliográfica, observou-se que este fármaco é bastante eficaz no alívio da dor e diminuição dos níveis de ansiedade, mas que em certos procedimentos beneficia de um adjuvante.

Palavras chave: Protóxido de Azoto, Serviço de Urgência, Pediatria, Eficácia, 50:50

Abstract

The pain felt by a child is responsible for high levels of anxiety and stress in both the child and parents. Several painful procedures are performed in the context of emergency. This papers' purpose was to analyze the use of nitrous oxide in pediatric emergency departments and evaluate the efficacy of the 50% Nitrous Oxide-Oxygen (50:50) mixture as pain and anxiety reliever.

Pubmed and Medline databases were searched using the following MeSH words "Nitrous Oxide", "Child" and "Emergency department". Articles from 1994 were included, giving greater relevance to the most recently published. Relevant articles referred in these initial papers were also analyzed and included.

Nitrous Oxide-Oxygen mixture is considered safe for use in painful procedures in pediatrics.

After reviewing the literature, it is safe to conclude that this drug is quite effective as a pain and anxiety reliever, although in certain procedures it requires an adjuvant for optimal analgesia.

Keywords: Nitrous Oxide, Emergency Department, Pediatrics, Efficiency, 50:50

Introdução

O recurso ao serviço de urgência (SU) em Pediatria está muitas vezes associado a elevados níveis de ansiedade e stress nas crianças e também nos pais. Além da dor que muitas crianças estão a sentir, há também a considerar o receio de eventuais procedimentos dolorosos e também toda a envolvência hospitalar desconhecida e perturbadora para a criança.¹

Apesar dos obstáculos ao controlo adequado da dor verificados em contexto de urgência, como a limitação de recursos e tempo, o receio de mascarar sintomas ou atrasar o diagnóstico ou tratamento, o alívio deste sintoma é mandatário.²

O protóxido de azoto (N_2O) é um gás com propriedades anestésicas amplamente utilizado ao longo do tempo, nomeadamente por dentistas e anestesistas,³ que tem efeito ansiolítico e permite uma sedação moderada.⁴ É administrado por via inalatória, permitindo não só maior comodidade na sua administração, mas também um rápido início de ação.^{1,3,5} Este fármaco pode ser administrado fora do bloco operatório, em diferentes concentrações (30%, 50% ou 70%), numa mistura com o oxigénio. Em Portugal apenas está disponível a mistura a 50%.

Embora já esteja disponível no nosso país, o N_2O ainda não está amplamente difundido pelos serviços de urgência pediátricos do país. Existem inúmeras publicações científicas nas quais o N_2O é utilizado em vários tipos de procedimentos e há recomendações, inclusivamente nacionais, acerca do controlo da dor em procedimentos invasivos nas crianças (1 mês a 18 anos) que recomendam a utilização de N_2O .⁶

O propósito deste trabalho assentou na análise da utilização de N_2O nos serviços de urgência pediátricos e revisão da eficácia deste fármaco (mistura 50:50) para alívio da dor nos vários tipos de procedimentos.

Materiais e Métodos

Para a realização desta revisão bibliográfica foram consultadas as seguintes bases de dados de referência – Pubmed e Medline, com as seguintes palavras MeSH “Nitrous Oxide”, “Child” e “Emergency department”. Os artigos foram pesquisados retrospectivamente até ao ano de 1994, dando-se maior relevância aos mais recentemente publicados.

Como critérios de inclusão apenas foram considerados artigos publicados nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, cujos procedimentos abordados recorram a formulações de protóxido de azoto que sejam de mistura 50:50, e que tenham sido efetuados em serviços de urgência, em idade pediátrica e que analisem a eficácia deste gás.

Após a primeira seleção baseada no título e resumo, os artigos foram, numa segunda fase, filtrados de acordo com a qualidade do conteúdo, nomeadamente materiais e métodos, resultados e conclusões. Subsequentemente, foram ainda considerados alguns artigos das referências de estudos selecionados de início.

Após revisão final, foram incluídos 67 artigos.

Dor

A dor é o quinto sinal vital, e foi definida como “uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada a uma atual ou potencial lesão tecidual” pela Associação Internacional para o Estudo da Dor.^{7,8} Esta definição facilmente aplicável em doentes adultos, não equaciona a diferente resposta emocional vivida pelas crianças, nem o facto de nem todas terem adquirido, quer vocabulário, quer maturidade para descrever o que efetivamente estão a sentir.^{7,8}

A perceção da dor, presente desde o nascimento, inclusivamente nos prematuros, assenta em mecanismos básicos semelhantes aos dos adultos. A deteção de estímulos dolorosos mecânicos, térmicos e químicos é feita através dos recetores nociceptivos, que se encontram nas terminações dos neurónios sensoriais, que, por sua vez, têm o corpo celular nos gânglios das raízes dorsais da espinhal medula. As fibras sensoriais destes nervos estão divididas em dois tipos, dividindo também a condução dos estímulos dolorosos em duas categorias, lenta e rápida. Assim, temos as fibras A-delta, responsáveis pela transmissão rápida, associadas aos estímulos mecânicos e térmicos, e as fibras C, responsáveis pela condução lenta do estímulo.⁸⁻¹⁰

A transmissão dos estímulos nervosos é também dependente de mediadores químicos como glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina, recetores opiáceos, entre outros.^{8,9}

O estímulo é conduzido, então, pelas fibras sensoriais até aos gânglios das raízes dorsais da espinhal medula e daí para o corno dorsal, onde se encontram os neurónios nociceptivos e onde se dão as sinapses glutamérgicas, libertando também outros neuropeptídeos. Daqui, o estímulo atravessa a substância cinzenta da espinhal medula e é

conduzido através do trato espinho-talâmico lateral até ao tálamo, seguindo até ao córtex cerebral, mais precisamente até ao giro pós-central.

Da mesma forma que existem vias ascendentes para conduzir estímulos dolorosos até ao córtex, existem vias descendentes que regulam esses estímulos, tentando suprimi-los. Os neurotransmissores que estão envolvidos na inibição destes estímulos são serotonina, GABA, noradrenalina e dopamina.^{8,9}

Apesar dos mecanismos básicos serem similares aos dos adultos, a avaliação da dor numa criança é mais complexa. Atendendo ao facto da idade pediátrica abranger doentes dos 0 aos 18 anos, os profissionais de saúde deverão adaptar-se à idade, ao grau de escolaridade, ao vocabulário, à maturidade, à cultura, entre outros.¹¹

“A autoavaliação da dor, *standard* para os adultos, só é possível a partir dos 3-4 anos”.¹¹ Para avaliar a intensidade da dor, os médicos deverão estar também atentos ao comportamento dos seus doentes, a certas posições corporais que adotem e, também, ao que referem.¹² Assim, todos os comportamentos não verbais devem ser tidos em consideração, tais como a irritabilidade, a perda de apetite, a diminuição da mobilidade, entre outros. Além desta avaliação, podem também recorrer a escalas observacionais, que abrangem não só o componente emocional, como a sensação de dor,¹¹ estando adaptadas à idade do doente.

Deste modo, para os recém-nascidos ou doentes com cegueira ou surdez, os métodos disponíveis passam pela avaliação da expressão facial, dos movimentos corporais, e do choro, como resposta a certos estímulos. No que concerne à expressão facial, o médico deverá estar atento a sinais como sobranceiras franzidas, lábios e olhos cerrados, bem como se está acordado ou a dormir.¹² Quanto aos movimentos corporais, estar alerta se os membros estiverem fletidos e tensos e se houver reflexo de retirada aquando da realização do exame físico. Contudo, deverá estar patente o facto de que o recém-nascido poderá não manifestar

estas características e mesmo assim estar em sofrimento.¹² Podem recorrer a escalas para avaliar estes parâmetros, como, por exemplo, a Escala NIPS (Neonatal Infant Pain Scale) que tem em conta a expressão facial, o choro, a respiração, a posição dos braços e das pernas, bem como o estado de vigília.^{12,13}

Para crianças que ainda não adquiriram capacidade de verbalizar ou que não o consigam fazer corretamente (menos de 3-4 anos), ou para crianças com défices cognitivos, a escala mais frequentemente utilizada é a FLACC-R (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability - Revised), que atribui uma pontuação de 0-2 a cada parâmetro.^{11,13} Quanto mais alta for a pontuação, maior o grau de dor do doente.

Nos doentes que tenham idades compreendidas entre 3 e 6 anos, poderão ser utilizadas duas escalas.¹³ A Escala de Faces de Wong-Baker, que consiste em desenhos de caras - seis caras que ilustram diferentes intensidades de dor, pedindo depois ao doente que aponte qual o desenho que melhor se adapta ao que está a sentir.¹¹⁻¹³ A Escala de Faces Revista (FPS-R) é uma escala semelhante à anteriormente descrita, mas nesta as faces têm uma pontuação atribuída.¹¹⁻¹³

Para doentes mais velhos (com idade superior a 6 anos), a Escala Visual Analógica (EVA) ou a Escala Numérica (EN) são outras opções.¹¹⁻¹³ A EVA consiste numa linha com 10 centímetros, sendo que a extremidade esquerda corresponde à ausência de dor, completo bem-estar, e a extremidade direita à pior dor possível. O doente assinala nessa linha onde pensa que a sua dor se enquadra.^{11,12} A EN à semelhança da EVA consiste numa linha numerada de 0 a 10, sendo que o zero corresponde à ausência de dor e o 10 à pior dor possível. O doente refere, então, a que número corresponde a sua dor. O médico depois classifica a intensidade tendo em conta que os números 1 e 2 correspondem a intensidade leve, 3 a 5 moderada, 6 a 8 intensa e 9 a 10 insuportável.^{11,12}

Protóxido de Azoto

O N₂O é um gás formado a partir da junção de uma molécula de azoto com um átomo de oxigénio, incolor e não inflamável, tendo um sabor e odor ligeiramente doce.^{3,5,14} Este gás pode ser combinado com oxigénio, sendo utilizado em concentrações 30%, 50% ou 70%. Em Portugal, para utilização fora do bloco operatório, apenas está disponível a concentração de 50% Protóxido de Azoto e 50% oxigénio (50:50). A sua administração por via inalatória, é indolor e permite um rápido início de ação.^{1,3,5} Tem sido usado por dentistas e pediatras, em vários contextos.

O efeito anestésico depende da ação inibitória sobre os recetores supra-espinhosos de GABA_A e da ativação dos recetores espinhais de GABA_A, uma vez que a ativação dos recetores supra-espinhosos irá inibir a via descendente e comprometer, portanto, o seu efeito.¹⁵ O N₂O atua também nos neurónios opióides ativando-os. Estes vão estimular, então, o hipotálamo a libertar Fator Libertador da Corticotrofina que, por sua vez, irá levar à libertação de opióides endógenos.^{1,16} A ação destes opióides endógenos é responsável pela inibição dos recetores de GABA_A supracitados, o que leva ao término da inibição dos neurónios noradrenérgicos, com conseqüente libertação de Noradrenalina, que inibe a transmissão sináptica da dor através estimulação de dois recetores – esta dupla estimulação atrasa a condução do impulso da dor.¹⁴⁻¹⁶ Além desta ação nos recetores GABA_A pensa-se que este gás também atua nos recetores do Glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), antagonizando-os, diminuindo a excitação causada pelo estímulo doloroso.¹⁶

A administração deste gás é bastante simples. A via inalatória é mais facilmente aceite pelas crianças do que outros fármacos que tenham de ser administrados por exemplo, por via endovenosa.¹⁷ Assim, recorre-se a uma máscara, que pode ter vários tamanhos e cores de forma a adaptar-se bem à face do doente e a ser mais apelativa, e a uma válvula respiratória

“*on-demand*” que permite que seja administrada a quantidade que o doente sinta necessário.^{7,18-20} Embora, como já referido, seja uma administração bastante simples, inúmeros autores defendem que é preferível recorrer a profissionais que tenham tido formação e que detenham alguma experiência.²⁰

O protóxido de azoto é um gás que tem “baixa solubilidade”, ou seja, é transportado, quer esteja ligado a proteínas quer não, e, como tal, “rapidamente é difundido pela membrana alveolar-arterial”,²¹ o que permite que seja facilmente eliminado pela expiração – conferindo-lhe um efeito rapidamente reversível.²¹⁻²³ Tem propriedades ansiolíticas, permitindo que as funções cognitivas e motoras dos doentes permaneçam inalteradas, e propriedades de sedação moderada, mantendo as funções cognitivas, mas diminui as funções motoras.⁴ Além disto, tem uma concentração alveolar mínima (MAC) de 104, sendo um dos anestésicos menos potentes, isto é, afeta minimamente o sistema respiratório, o sistema cardiovascular e o sistema músculo-esquelético, ao contrário da generalidade dos gases anestésicos que diminuem a tensão arterial e a frequência cardíaca bem como relaxam o sistema músculo-esquelético.^{17,22}

Contudo, existem inúmeros artigos que relatam alguns efeitos secundários adversos após a administração deste gás, sendo os mais comuns náuseas, vômitos, tonturas, agitação, euforia, sonolência, cefaleias, hipotensão, alterações da coordenação^{19-21,24,25} e, nalguns relatos hipoxémia, mas apenas com administrações de protóxido de azoto superiores a 70%.²² No entanto, estes efeitos adversos não são muito comuns e são facilmente revertidos quando se suspende imediatamente a administração – é um anestésico cujo efeito é rapidamente reversível.²⁶

Procedimentos em que é utilizado Protóxido de Azoto no Serviço de Urgência

- Acesso Venoso Periférico

A colocação de um acesso venoso periférico é um procedimento que causa grande ansiedade, dado o receio que muitas crianças têm de agulhas.²⁷

A grande maioria dos estudos realizados elencam a utilização do protóxido de azoto como analgésico durante a colocação de um acesso venoso periférico, mas não abordam totalmente qual a sua eficácia para alívio da dor neste procedimento.^{3,14}

Contudo, existem estudos que abordam o facto da administração deste anestésico diminuir a ansiedade e levar a amnésia do procedimento da colocação do acesso venoso periférico, e que se tiverem como adjuvante outro anestésico, como a lidocaína, que o efeito é ainda mais potenciado.^{27,28}

Babl et al obtiveram no seu estudo prospetivo observacional resultados nos quais cerca de metade dos casos que envolveram a colocação de um acesso venoso periférico tiveram ausência total de dor e os restantes níveis bastante baixos, nas escalas por eles utilizadas.²⁹ Abdelkefi et al, no seu estudo prospetivo observacional também concluíram que este gás é eficaz para alívio da dor e ansiedade durante este procedimento.³⁰ Num estudo randomizado por Hee et al, que assentou numa comparação entre um anestésico tópico e a mistura de 50% de N₂O com oxigénio, os doentes foram divididos em três grupos – um que recebeu apenas o anestésico tópico, outro apenas a mistura anestésica via inalatória e o último uma combinação do anestésico tópico e do inalatório.²⁵ Foi, então, observado que tanto um anestésico como o outro são eficazes e que a combinação dos dois potencia o efeito, mas concluíram que os grupos que receberam o N₂O foram mais cooperantes e permaneceram mais calmos durante o procedimento.²⁵ Reinoso-Barbero et al, também avaliaram a eficácia desta mistura anestésica na colocação de acessos venosos periféricos, tendo concluído, à semelhança do referido

anteriormente, uma diminuição de 50% nos níveis de dor.³⁰ Keidan et al também observaram resultados semelhantes.³²

Pedersen na sua meta-análise também refere um estudo realizado por Furuya et al, que envolvia vários grupos cuja composição de protóxido de azoto variava em percentagem, e que tanto na concentração de 50:50 como na de 70:30 esta mistura era bastante eficaz, mas que a concentração maior deste gás (70%) era ainda mais eficaz.¹⁴

- Punção Lombar

A Punção Lombar, apesar de ser um dos procedimentos mais dolorosos realizados nos serviços de Pediatria, continua a ser um procedimento cuja analgesia muitas vezes não é totalmente adequada.¹⁴ Kennedy e Luhmann apontam a crença de muitos profissionais de que uma injeção de lidocaína é tão dolorosa quanto o procedimento em si, optando por realizá-lo sem qualquer analgesia.²⁷

Num estudo prospetivo realizado por Annequin et al, 51% dos procedimentos efetuados foram punções lombares,¹⁹ contudo não conseguiram avaliar especificamente a eficácia do protóxido de azoto^{14,19} uma vez que não tinham um grupo de controlo, mas estabeleceram uma mediana da dor, com resultado de 5, através de uma escala visual analógica com valores compreendidos entre 0 e 100. Esta avaliação do grau de dor foi efetuada pelos doentes.¹⁹

No estudo de German et al, os doentes foram divididos em dois grupos, um que recebeu apenas a mistura de protóxido de azoto a 50:50 e outro que recebeu protóxido de azoto e uma mistura de anestésicos locais. Devido à pequena dimensão do estudo, não se pode retirar grandes elações acerca da eficácia deste gás, apenas tanto um grupo como o outro experienciaram alívio da dor durante os procedimentos.^{14,33} À semelhança deste, também Gómez et al analisaram a eficácia deste anestésico juntamente com um anestésico tópico, num

estudo que compreendia crianças de diferentes idades, tendo concluído que era bastante eficaz, especialmente em crianças com 5 anos de idade ou mais.²⁸ No seu artigo Keidan et al também observaram resultados similares, tendo sido necessária administração subcutânea complementar de outro anestésico.³²

- Sutura de Lacerações

Uma laceração numa criança é sempre uma situação de grande ansiedade e extremamente dolorosa, especialmente quando é mesmo necessário recorrer a sutura, em vez de adesivos para encerramento de feridas. Existem inúmeros estudos que abordam a utilização de anestésicos para alívio da dor durante este processo.

Num estudo prospetivo randomizado, Kennedy et al compararam a eficácia entre a administração de midazolam e de protóxido de azoto, dos dois em simultâneo e da administração de lidocaína.^{27,34} A administração da mistura de protóxido de azoto 50:50 foi bastante eficaz para alívio da dor e ansiedade antes e durante a sutura das lacerações. Também recorrendo a um estudo prospetivo randomizado, Burton et al, e num estudo multicêntrico realizado por Gómez et al, observaram a eficácia desta mistura 50:50, com poucos efeitos secundários.^{27,28,35} Keidan et al também analisaram a eficácia desta mistura na sutura de lacerações tendo concluído que este gás era bastante eficaz na analgesia, mas recorreram a analgesia suplementar com um anestésico subcutâneo.³²

Heinrich et al recorreram a inalações da mistura deste gás a 50%, com um intervalo de tempo variável (entre 5 e 30 minutos) antes de administrarem um analgésico local, tendo observado que os seus doentes estavam “relaxados, calmos e sem dor” durante a sutura da laceração.¹⁷ Num estudo com um protocolo similar, com inalação de protóxido de azoto previamente à administração de lidocaína, conduzido por Bar-Meir et al³⁶ num hospital universitário também se concluiu que a administração deste gás era bastante segura e eficaz

na diminuição da dor e ansiedade. À semelhança, um estudo prospetivo randomizado Babl et al³⁷ também estudaram a utilização deste analgésico em diversos procedimentos entre os quais a sutura de lacerações, recomendando também a sua administração.

Num estudo prospetivo randomizado realizado por Lee et al, estabeleceu-se uma comparação entre a eficácia da administração da mistura previamente referida e de cetamina endovenosa, tendo constatado que o grupo a quem foi administrado protóxido de azoto não só esteve menos tempo sedado como também teve um menor tempo de recuperação, apesar do tempo de indução ser ter sido mais célere com a cetamina.¹ Assim, concluíram que a inalação deste gás é igualmente eficaz e que é preferível a sua utilização, tendo em consideração o que previamente mencionei.¹ À semelhança destes, Reinoso-Barbero também comparou a eficácia deste gás com o efeito placebo nas crianças, mas para a sutura das lacerações recorreram também a administração subcutânea de mepivacaína, tendo observado uma diminuição de cerca de 80% na escala da dor nos doentes (tendo em conta os níveis prévios à realização do procedimento).³¹

- Fenómenos Vasoclusivos Dolorosos em Doentes com Anemia Falciforme

A morfina está preconizada como fármaco de primeira linha para alívio da dor durante uma crise vasoclusiva. Contudo, mesmo em altas doses, nalguns doentes não é suficiente. Carbajal et al relatam dois casos nos quais o N₂O é bastante eficaz como analgésico complementar à morfina.³⁸

No primeiro caso, apresentam um doente do sexo masculino que deu entrada no SU com uma crise vasoclusiva (hemoglobina SS). Foi-lhe colocado um acesso venoso periférico e administrada uma dose de morfina, seguida de uma infusão contínua com uma dose superior do mesmo fármaco, de hora a hora. Como não apresentava melhoria do caso clínico, aumentaram novamente a dose da infusão por três vezes. Dois dias após a admissão o doente

mantinha as queixas álgicas severas. Durante a colocação de outro acesso venoso periférico para realizarem eritrocitofereze foi-lhe administrada a mistura equimolar de N₂O durante 20 minutos. Observaram um alívio imediato da dor no doente que se manteve durante cerca de 3 horas. Quando as queixas álgicas regressaram o doente pediu aos profissionais que lhe administrassem novamente este analgésico, observando-se um alívio sintomático semelhante ao anteriormente descrito. Não foram necessárias mais administrações deste fármaco e não foram observadas alterações da função respiratória.³⁸

O segundo caso reportado é de outro doente do sexo masculino também com a mesma alteração. Este deu entrada na unidade de cuidados intensivos onde lhe foi administrada uma mistura de antibióticos – amoxicilina com ácido clavulânico e jocamicina. Realizou, então, eritrocitofereze, mas 36 horas após mantinha as queixas álgicas severas, mesmo com a administração de uma infusão de morfina contínua. Foi-lhe, então, administrado N₂O durante 15 minutos que lhe conferiu um alívio imediato da dor, que à semelhança do que ocorreu com o primeiro caso, durou cerca de 3 horas. Foram efetuadas outras quatro inalações consoante o pedido do doente.³⁸

Galleotti et al analisaram os dados de vários hospitais pediátricos em França, de forma a entender se seguiam o recomendado pelas guidelines nacionais Francesas, no que diz respeito à utilização de protóxido de azoto para alívio da dor provocada pela colocação de um acesso vascular, para a administração de um opióide.³⁹ Para tal, aplicaram um inquérito nos diferentes hospitais que concluiu que grande parte dos profissionais utiliza este analgésico não só para a colocação de um acesso vascular, mas também como adjuvante do opióide endovenoso, quando este não é suficientemente eficaz.³⁹

Embora reconheçam que o seu estudo tem as suas limitações, visto apenas basear-se em dados Franceses, 60% dos serviços de urgência utilizam protóxido de azoto na maioria de

colocações de acessos venosos periféricos (mais de 80%) e cerca de 41,3% utilizam este gás quando o alívio da dor com morfina é insuficiente (em mais de 80% dos casos).³⁹

- Redução de Fraturas

A redução de fraturas no serviço de urgência recorre a algumas técnicas de sedação e analgesia que resultam em tempos de recuperação mais prolongados, e que consomem muitos recursos dos diferentes sistemas de saúde.⁴⁰

Vários estudos prospetivos analisaram a eficácia do protóxido de azoto neste procedimento, e concluíram que quando é administrado como único analgésico não é tão eficaz, permitindo apenas uma analgesia parcial.⁴¹ O mesmo é referido numa revisão sistemática efetuada por Migita, não podendo afirmar resultados conclusivos quanto à sua eficácia quando administrado isoladamente.⁴²

Gregory et al, no seu estudo prospetivo randomizado, analisaram dois grupos, um submetido a um anestésico local por via subcutânea e outro submetido à inalação de Protóxido de Azoto, refere que existe alívio da dor com a utilização dos dois anestésicos mas que não consegue fazer grandes elações visto não ter uma amostra estatisticamente significativa (apenas 28 doentes).⁴³

Num estudo prospetivo randomizado realizado por Luhmann et al, é sugerido que o alívio da dor, causada por redução de uma fratura, é mais eficaz quando o protóxido de azoto é combinado com uma técnica anestésica, denominada *hematoma block* ou seja, infiltração do foco de fratura com lidocaína.⁴⁴ Luhmann et al, no seu estudo dividiu os doentes em dois grupos, um fez cetamina e midazolam e outro que fez protóxido de azoto associado a *hematoma block* com lidocaína. Estes autores concluíram que os doentes do grupo que utilizou protóxido de azoto tiveram um maior alívio da dor, menor ansiedade e menor memória da dor durante a redução da fratura, resultados que foram estatisticamente

significativos.⁴⁴ Hennrikus et tal observou também que a associação com hematoma block aumenta significativamente a eficácia do protóxido de azoto, visto que a lidocaína diminui a dor resultante da manipulação da fratura.⁴¹

Discussão e Conclusão

A dor nas crianças pode ser difícil de reconhecer e compreender por parte dos adultos, devido à dificuldade que muitas têm em expressar o que estão a sentir, não só por falta de vocabulário e capacidade linguística, mas também pela carga emocional que este sintoma tem.⁷ A comunicação não verbal é uma característica que deve ser valorizada. É causador de imensa ansiedade tanto nas crianças como nos pais, e caso não haja um alívio eficaz durante a realização de certos procedimentos no SU, marca negativamente esta experiência para ambos e influencia negativamente experiências futuras.^{14,45}

O N₂O é um gás anestésico, o que lhe permite uma administração simples por via inalatória, com rápido início de ação.^{1,3,5} Tem propriedades ansiolíticas e de sedação moderada. Graças à sua MAC é um dos anestésicos mais fracos, afetando minimamente os sistemas respiratório, cardiovascular e músculo-esquelético, o que lhe confere segurança para ser administrado em crianças.^{17,22}

Existem inúmeros procedimentos nos quais o N₂O é utilizado, quer no SU, quer no bloco operatório, mas esta revisão centrou-se apenas nos realizados no SU. No que concerne à colocação de acessos venosos periféricos, a administração desta mistura revelou ser eficaz na diminuição dos níveis de ansiedade e no alívio da dor causada pela punção.^{14,25,27-30} Porém, à semelhança do que referi anteriormente, o grau de anestesia poderá ser aumentado caso haja administração de um anestésico tópico em simultâneo, como uma mistura de lidocaína e prilocaína (EMLA[®]).^{25,27,28}

Para o alívio da dor durante a realização de uma punção lombar, a infiltração anestésica local por si só pode ser extremamente dolorosa.²⁷ Atualmente, devido à dimensão reduzida da amostra não é possível afirmar categoricamente acerca da eficácia de N₂O como anestésico isolado nestes procedimentos.^{14,25,27,33} Todavia, em todos os estudos publicados é

referido que quer a administração exclusiva desta mistura¹⁹ quer a associação com anestesia tópica, como uma mistura de lidocaína e prilocaína conferiu algum grau de anestesia e facilitou a realização do procedimento.^{28,33}

Na sutura de pequenas lacerações, recorrendo a um estudo comparativo entre o N₂O, midazolam e lidocaína conclui-se que este gás anestésico era bastante eficaz na diminuição do grau da dor e dos níveis de ansiedade.³⁴ Noutros estudos também se observaram as mesmas conclusões referidas anteriormente.^{1,17,28,35-37}

No alívio sintomático de fenómenos vasoclusivos dolorosos em doentes com anemia falciforme a mistura de protóxido de azoto com oxigénio é utilizada inicialmente para analgesia na colocação de um cateter venoso periférico, mas revelou ser útil como complemento analgésico à morfina, prolongando o tempo de analgesia.^{38,39}

Nos diversos estudos analisados acerca da redução de fraturas todos foram concordantes no que toca à eficácia deste anestésico administrado isoladamente, no sentido de não ser totalmente eficaz. No entanto, quando associado à técnica *hematoma block* a sua eficácia no alívio da dor e ansiedade aumentava significativamente,^{40,41,44} mesmo quando se comparou com um grupo que recebeu midazolam e cetamina.⁴⁴

A mistura de protóxido de azoto com oxigénio numa proporção de 50:50 é bastante eficaz para diminuir os níveis de ansiedade e de dor nas crianças em procedimentos efetuados em contexto de urgência. É um fármaco seguro, com poucos efeitos secundários e rapidamente reversíveis.

Em alguns procedimentos mais dolorosos a sua administração isoladamente não é totalmente eficaz, mas pode ser potenciada com a administração concomitante de outros analgésicos, especialmente os tópicos.

Pode-se afirmar que o protóxido de azoto tem um bom potencial de implementação nos SU em Portugal.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Gustavo Machado Guimarães Januário Santos, e à minha coorientadora, Dra. Patrícia Alexandra Batista Mação pela disponibilidade, atenção e preocupação e pela sua constante simpatia e cordialidade.

Agradeço aos meus pais, Manuel e Helena, por serem sempre os meus grandes orientadores, apoiantes e incentivadores. Sempre presentes ao longo destes 25 anos, tudo o que alcancei se deve aos incentivos e oportunidades que me facultaram.

Agradeço aos meus amigos, que me acompanharam ao longo destes anos, uns mais perto, outros mais longe, mas sempre presentes. O vosso apoio permitiu transpor algumas barreiras que foram surgindo.

Agradeço ao meu namorado, André Dias de Frias, por estar sempre presente, pelo carinho e afeto, pela estabilidade e orientação que sempre me proporcionou.

Bibliografia

1. Lee JH, Kim K, Kim TY, Jo YH, Kim SH, Rhee JE, et al. A Randomized Comparison of Nitrous Oxide Versus Intravenous Ketamine for Laceration Repair in Children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(12):1297–1301.
2. Batalha LM da C. Avaliação e controlo da dor em pediatria: uma década. *Saúde Tecnol*. 2013;suplemento:16–21.
3. Tsze DS, Mallory MD, Cravero JP. Practice Patterns and Adverse Events of Nitrous Oxide Sedation and Analgesia: A Report from the Pediatric Sedation Research Consortium. *J Pediatr*. Elsevier Inc; 2016;169:260–265.
4. Doyle L, Colletti JE. Pediatric Procedural Sedation and Analgesia. *Pediatr Clin N Am*. 2006;53:279–92.
5. Pasarón, R, Burnweit, C, Zerpa, J, Malvezzi, L, Knight, C, Shapiro, T, Ramos-Irizarry, C, Velis E. Nitrous oxide procedural sedation in non-fasting pediatric patients undergoing minor surgery: a 12-year experience with 1 , 058 patients. *Pediatr Surg Int*. 2015;31:173–80.
6. Direção Geral da Saúde. Orientações técnicas sobre o controlo da dor em procedimentos invasivos nas crianças (1 mês a 18 anos). Lisboa. Orientação nº22/2012.
7. Harrop JE. Management Of Pain In Childhood. *Arch Dis Child Educ Pr Ed*. 2007;92:ep101–ep108.
8. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain Assessment In Infants. *Pediatr Clin N Am*. W. B. Saunders Company; 2000;47(3):487–512.
9. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25(4):629–38
10. Siddall PJ, Cousins MJ. Brief Review Pain Mechanisms And Management: An Update. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:679–88.
11. Adrian Gutierrez, J.; et al. Manual de Analgesia y Sedación en Urgencias de Pediatría. 2ª Edição. Madrid: Ergon, 2012. ISBN 978-84-8473-996-8.
12. Betts, T., Moriarty, A., Twycross, A. Paediatric Pain Management. Oxon: Radcliffe Medical Press Ltd, 1998. ISBN 1-85775-246-5.
13. Direção Geral da Saúde. Orientações técnicas sobre a avaliação da dor nas crianças. Lisboa. Orientação nº14/2010.

14. Pedersen RS, Bayat A, Steen NP, Jacobsson MB. Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures – a systematic review. *Dan Med J*. 2013;60(6):1–8.
15. Sanders RD, Weimann J, Maze M. Biologic effects of nitrous oxide: a mechanistic and toxicologic review. *Anesthesiology*. 2008;109:707-22.
16. Emmanouil, DE, Quock, RM. Advances in Understanding the Actions of Nitrous Oxide. *Anesth Prog*. 2007;54:9-18
17. Heinrich M, Menzel C, Hoffmann F, Berger M, Schweinitz D Von. Self-Administered Procedural Analgesia Using Nitrous Oxide/Oxygen (50:50) in the Pediatric Surgery Emergency Room: Effectiveness and Limitations. *Eur J Pediatr Surg*. 2015;25:250–6.
18. Evered LM. Procedural sedation and analgesia for paediatric patients in the emergency department. *Paediatr Child Heal*. 2003;8(8):503–7.
19. 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* [Internet]. 2000 Apr 1;105(4):e47 LP-e47.
20. Babl FE, Puspitadewi A, Barnett P, Oakley E, Spicer M. Preprocedural Fasting State and Adverse Events in Children Receiving Nitrous Oxide for Procedural Sedation and Analgesia. *Pediatr Emerg Care*. 2005;21(11):736–43.
21. Faddy, S.C., Garlick SR. A systematic review of the safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J*. 2005;22:901–7.
22. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesth Prog*. 2008;55:124–31.
23. Hartling L, Milne A, Foisy M, Lang ES, Sinclair D, Klassen TP, et al. What Works and What’s Safe in Pediatric Emergency Procedural Sedation: An Overview of Reviews. *Acad Emerg Med*. 2016;23:519–30.
24. Schmitt EL, Baum VC. Nitrous oxide in pediatric anesthesia: friend or foe? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:356–9.
25. 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. *Paediatric Anaesthesia*. 2003; 13(3): 210-216.
26. Leroy PLJM, Schipper DM, Knape HJTA. Professional Skills and Competence for Safe and Effective Procedural Sedation in Children: Recommendations Based on a Systematic Review of the Literature. *Int J Pediatr*. 2010;2010:1–16.
27. Kennedy RM, Luhmann JD. Pharmacological Management of Pain and Anxiety During Emergency Procedures in Children. *Paediatr Drug*. 2001;3(5):337–54.

28. Gómez B, Capapé S, Benito FJ, Landa J, Fernández Y, Luaces C, et al. Efectividad y seguridad del uso de óxido nitroso para sedoanalgesia en urgencias. *An Pediatr.* 2011;75(2):96–102.
29. Babl FE, Oakley E, Puspitadewi A, Sharwood LN. Limited analgesic efficacy of nitrous oxide for painful procedures in children. *Emerg Med J.* 2008;25:717–21.
30. Abdelkefi A, Abdennebi Y Ben, Mellouli F, Othman T Ben, 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.
31. Reinoso-Barbero F, Pascual-Pascual SI, de Lucas R, García S, Billoët C, Dequenne V, Onody P. Equimolar Nitrous Oxide/Oxygen vs. Placebo for Procedural Pain in Children: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2011;127, 61-7
32. Keidan I, Zaslansky R, Yusim Y, Ben-Ackon M, Rubinstien M, Perel A, et al. Continuous flow 50:50 nitrous oxide:oxygen is effective for relief of procedural pain in the pediatric emergency department. *Acute Pain.* 2003;5(1):25–30.
33. Germán M, Pavo MR, Palacios A, Ordoñez O. Use of Fixed 50% Nitrous OxideYOxygen Mixture for Lumbar Punctures in Pediatric Patients. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(3):244–7.
34. Luhmann JD, Kennedy RM, Orter 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(1):20–7.
35. Burton JH, Auble TE, Fuchs SM. Effectiveness of 50% Nitrous Oxide/50% Oxygen during Laceration Repair in Children. *Acad Emerg Med.* 1998;5(2):112–7.
36. Bar-Meir E, Zaslansky R, Regev E, Keidan I, Orenstein A, Winkler E. Nitrous Oxide Administered by the Plastic Surgeon for Repair of Facial Lacerations in Children in the Emergency Room. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(5):1571–5.
37. 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(3):e528-532.
38. Carbajal R, Hubert P, Treluyer JM, Jouvet P, Olivier-Martin M. Nitrous oxide and morphine in children with sickle cell crisis. *Lancet.* 1996;347:1621.
39. Galeotti C, Courtois E, Carbajal R. How French paediatric emergency departments manage painful vaso-occlusive episodes in sickle cell disease patients. *Acta Pædiatrica.* 2014;103:e548-554.

40. Hennrikus WL, Shin AY, Klingelberger CE. Self-Administered Nitrous Oxide and a Hematoma Block for Analgesia in the Outpatient Reduction of Fractures in Children. *J Bone Jt Surg.* 1995;77-A(3):335-9.
41. Hennrikus WL, Simpson RB, Klingelberger CE, Reis MT. Self-Administered Nitrous Oxide Analgesia for Pediatric Fracture Reductions. *J Pediatr Orthop.* 1994;14:538-42.
42. Migita RT, Klein EJ, Garrison MM. Sedation and Analgesia for Pediatric Fracture Reduction in the Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:46-51.
43. Gregory PR, Sullivan JA. Nitrous Oxide Compared with Intravenous Regional Anesthesia in Pediatric Forearm Fracture Manipulation. *J Pediatr Orthop.* 1996;16:187-91.
44. Luhmann JD, Schootman M, Luhmann SJ, Kennedy RM. A Randomized Comparison of Nitrous Oxide Plus Hematoma Block Versus Ketamine Plus Midazolam for Emergency Department Forearm Fracture Reduction in Children. *Pediatrics.* 2006;118(4):e1078-1086.
45. Batalha LM da C. Factores de Risco para um Controlo Inadequado da Dor em Pediatria. *Dor.* 2007;15(1):27-36

Anexo 1

Estudo	Tipo	n	Idade	Fonte de dor	Pontos Fortes	Limitações
Tsze et al, 2016 Estados Unidos da América	Retrospectivo	1634	1 mês – 21 anos	Várias, entre as quais punções lombares, injeções intramusculares de toxina botulínica, redução de fraturas, entre outras.	- Dimensão da amostra. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	- Não refere como foi quantificada a dor nos doentes. - Os procedimentos analisados não foram unicamente efetuados no SU. - Ausência de grupo de controlo.
Heinrich et al, 2015 Alemanha	Observacional	210	2 – 16 anos	Várias, entre as quais redução de fraturas, colocação de acessos venosos periféricos, sutura de pequenas lacerações, entre outras.	- Avaliação dos níveis de dor antes, durante e depois do procedimento; sendo que a dor aumentou ligeiramente durante o procedimento, diminuindo após este para valores muito próximo de zero. - Recorreram à escala de Faces com pontuação de 0-	- Efeito ansiolítico deste anestésico apenas observado em doentes minimamente cooperantes. - Ausência de grupo de controlo.

					10 para caracterizar a dor.	
					- Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	
Lee et al, 2012	Prospetivo Randomizado	32	3 – 10 anos	Sutura de Lacerações	- Avaliação dos níveis de dor antes e durante o procedimento, recorrendo à escala de dor The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) e à Escala Visual Analógica.	- Sem grandes diferenças, relativamente aos níveis de dor antes e durante o procedimento, entre a Cetamina e o N ₂ O.
Coreia do Sul					- Tempo de recuperação da sedação mais célere no grupo do N ₂ O.	- Ausência de grupo de controlo.
					- Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	- Amostra de pequenas dimensões.
Gómez et al,	Multicêntrico,	213	2 – 18	Várias, entre as quais	- Avaliação do grau de	- Apenas avaliaram o

2011	Observacional,		anos	redução de fraturas, colocação de acessos venosos periféricos, sutura de pequenas lacerações,entre outras.	ansiedade e de conduta perante o procedimento dos doentes. - Grande percentagem dos doentes apresentou boa conduta e baixos níveis de ansiedade durante o procedimento. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	grau de sedação, não quantificaram os níveis de dor. - Ausência de grupo de controlo.
Espanha	Prospetivo					
Bar-Meir et al, 2006	Prospetivo	60	1 – 16 anos	Sutura de Lacerações	- Divisão dos doentes em dois grupos, um ao qual foi administrado N ₂ O e outro ao qual foi aplicado o procedimento <i>standard</i> . - Avaliação da dor antes do procedimento recorrendo à Escala FLACC. - Necessidade de restringir os movimentos do doente	- Não avaliaram os níveis de dor após o procedimento, basearam-se apenas na necessidade ou não de restrição dos movimentos do doente aquando da sutura.
Israel						

					foi bastante inferior no grupo ao qual foi administrado N ₂ O.	
Luhmann et al, 2006	Prospetivo, Randomizado	102	5 – 17 anos	Redução de Fraturas	- Avaliação da dor recorrendo à escala EVA. - Estabelecem uma comparação entre este anestésico e uma associação de anestésicos já conhecida. - Menor grau de dor durante a redução da fratura e menos memória de dor por parte dos doentes aquando da realização do procedimento. - Melhor tempo de recuperação no grupo do N ₂ O. - Poucos efeitos secundários à administração deste	- Ausência de grupo de controlo. - Não se realizou um estudo totalmente cego.
Estados Unidos da América						

					fármaco.	
Luhmann et al, 2001	Prospetivo, Randomizado	204	2 – 6 anos	Sutura de Lacerações	<ul style="list-style-type: none"> - Divisão dos doentes em 4 grupos, um de controlo que recebeu tratamento <i>standart</i>, um grupo que recebeu como anestésico Midazolam, outro grupo que recebeu N₂O e, por último, um grupo que recebeu os dois fármacos. - Avaliação da dor através da EVA. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> - Efeitos adversos dos doentes foram quantificados através de questionário pelo email ou telefone. - A melhoria dos níveis de ansiedade foi mais notória no grupo que recebeu Midazolam.
Burton et al, 1998	Prospetivo, Randomizado, Duplamente cego	30	2 – 7 anos	Sutura de Lacerações	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo de controlo. - Avaliação da dor e níveis de ansiedade antes e durante a sutura através da escala CHEOPS. - Diminuição dos níveis de 	<ul style="list-style-type: none"> - Amostra de pequenas dimensões.

					dor durante o procedimento.	
Hennrikus et al, 1994	Prospetivo	54	Sem referência ao intervalo de idades	Redução de Fraturas	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação dos níveis de dor antes e depois da redução através da escala CHEOPS. - Na maioria dos doentes o N₂O teve efeito analgésico. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ausência de grupo de controlo. - Uma percentagem significativa dos doentes continuava com níveis elevados de dor mesmo após a inalação de N₂O. - A sua utilização como analgésico isoladamente não é totalmente eficaz.
Gregory et al, 1996	Prospetivo, Randomizado	28	Superior ou igual a 4 anos	Redução de Fraturas	<ul style="list-style-type: none"> - Avaliação dos níveis de dor antes e depois da redução através da escala de Faces. - Divisão dos doentes em dois grupos para comparação de analgesia entre N₂O e anestésico via endovenosa. 	<ul style="list-style-type: none"> - Amostra de pequenas dimensões. - Ausência de grupo de controlo. - Respostas muito semelhantes de analgesia entre os dois grupos.

					- Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	
Henrikus et al, 1995	Prospetivo	100	Superior ou igual a 4 anos	Redução de Fraturas	- Avaliação dos níveis de dor antes e depois da redução através da escala CHEOPS e EVA. - Redução dos níveis de dor após o procedimento (redução de cerca de 6 pontos na escala EVA). - Administração de N ₂ O com a técnica “Hematoma Block” é eficaz. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	- Ausência de grupo de controlo. - Possíveis falhas da parte do cirurgião a realizar “Hematoma Block” que poderá alterar os níveis de dor.
Estados Unidos da América						
Germán et al, 2011	Prospetivo	39	2 – 12 anos	Punções Lombares	- Avaliação da dor esperada, antes, e realmente sentida após a realização do	- Amostra de pequenas dimensões. - Ausência de grupo de
Espanha						

					procedimento, através da Escala de Faces de Wong-Baker.	controle.
					- Níveis de dor efetivamente sentidos inferiores aos esperados.	
Reinoso-Barbero et al, Espanha	Randomizado, Duplamente cego	100	1 – 18 anos	Várias, entre as quais injeções intramusculares, colocação de acessos venosos periféricos, sutura de pequenas lacerações, entre outras.	- Grupo de controle – placebo. - Avaliação dos níveis de dor através da FPS-R. - Os níveis de dor antes e depois da realização dos diferentes procedimentos diminuíram de cerca de 50% , comparativamente ao grupo controle. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	
Annequin et al, 2000	Prospetivo, Multicêntrico	1019	0 – 18 anos	Várias, entre as quais redução de fraturas,	- Avaliação da dor antes e durante o procedimento	- Ausência de grupo de controle.

França				colocação de acessos venosos periféricos, sutura de pequenas lacerações, entre outras.	através da escala EVA; avaliação feita pelos enfermeiros, pais e pelos doentes, com capacidade de compreender esta escala. - Poucos efeitos secundários à administração deste fármaco.	- Apesar de permitir uma boa analgesia durante a realização dos diversos procedimentos, apresenta grandes variações de eficácia entre os diversos doentes.
Babl et al, 2008 Austrália	Prospetivo, Observacional	124	1 – 17 anos	Várias, entre as quais redução de fraturas, colocação de acessos venosos periféricos, sutura de pequenas lacerações, entre outras.	- Avaliação da dor antes e durante o procedimento, através das escalas EVA e FPS-R. - A maioria dos doentes diminuiu bastante o grau de dor durante o procedimento.	- Ausência de grupo de controlo.

Tabela 1 – Estudos com resultados de eficácia do protóxido de azoto em procedimentos realizados no SU em Pediatria.