

# Efeitos da Adição do Óxido Nitroso na Anestesia durante Pneumoperitônio em Intervenção Cirúrgica Videolaparoscópica\*

## Consequences of the Addition of Nitrous Oxide to Anesthesia during Pneumoperitoneum in Videolaparoscopic Surgeries

Cláudia Regina Fernandes, TSA<sup>1</sup>, Lenilson Marinho Souza Filho<sup>2</sup>, Josenília Maria Alves Gomes, TSA<sup>3</sup>, Erik Leite Messias<sup>4</sup>, Rodrigo Dornfeld Escalante<sup>5</sup>

### RESUMO

Fernandes CR, Souza Filho LM, Gomes JMA, Messias EL, Escalante RD — Efeitos da Adição do Óxido Nitroso na Anestesia durante Pneumoperitônio em Intervenção Cirúrgica Videolaparoscópica.

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A instalação do pneumoperitônio durante intervenção cirúrgica videolaparoscópica induz à ativação de mecanismos neuroendócrinos, alterações cardiovasculares e hormonais. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da adição do óxido nitroso sobre a resposta simpática cardiovascular e a concentração expirada de sevoflurano (CEsevo) durante o pneumoperitônio, objetivando manter adequação anestésica avaliada por meio de parâmetros hemodinâmicos, do BIS e SEF95% em colecistectomias videolaparoscópicas.

**MÉTODO:** Foram incluídos no estudo 31 pacientes, estado físico ASA I e II, com idade entre 19 e 76 anos. A indução anestésica foi feita com sufentanil (0,3 µg.kg<sup>-1</sup>), propofol (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) e cisatracúrio (0,15 mg.kg<sup>-1</sup>). Durante a manutenção da anestesia, a CEsevo foi ajustada para manter o BIS entre 40 e 60. Após a instalação do pneumoperitônio, iniciou-se a administração de óxido nitroso em concentrações crescentes de 20%, 40% e 60%. Foram aferidos os parâmetros BIS, SEF95%, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC), nos momentos M1 – 5 minutos após pneumoperitônio, M2 – quando a concentração expirada do N<sub>2</sub>O = 20% (CEN<sub>2</sub>O = 20%); M3 – CEN<sub>2</sub>O = 40%; M4 – CEN<sub>2</sub>O = 60%.

**RESULTADOS:** Não houve diferença significativa entre PAS, PAD, PAM e FC durante os momentos estudados. Houve diferença sig-

nificativa na CEsevo nos momentos estudados, com diminuição de 35% quando comparou-se M1 e M4.

**CONCLUSÕES:** O óxido nitroso, quando administrado em associação ao sevoflurano durante o pneumoperitônio em colecistectomia videolaparoscópica, propicia estabilidade hemodinâmica e diminuição do consumo de sevoflurano, com manutenção de parâmetros eletroencefalográficos compatíveis com adequação anestésica.

**Unitermos:** ANESTÉSICOS, Gasoso: óxido nitroso, CIRURGIA: colecistectomia videolaparoscópica; MONITORIZAÇÃO: índice bispectral.

### SUMMARY

Fernandes CR, Souza Filho LM, Gomes JMA, Messias EL, Escalante RD — Consequences of the Addition of Nitrous Oxide to Anesthesia during Pneumoperitoneum in Videolaparoscopic Surgeries.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The use of pneumoperitoneum during videolaparoscopic surgeries activates neuroendocrine mechanisms, and causes cardiovascular and hormonal changes. The aim of this study was to evaluate the effects of the addition of nitrous oxide, to maintain adequate anesthetic levels, on the cardiovascular sympathetic response and in the expired concentration of sevoflurane (ECsevo) during pneumoperitoneum, by evaluating hemodynamic parameters, BIS, and SEF95%, during videolaparoscopic cholecystectomies.

**METHODS:** Thirty-one patients, physical status ASA I and II, ages 19 to 76 years, were included in the study. Anesthetic induction was accomplished with sufentanyl 0.3 µg.kg<sup>-1</sup>, propofol (2.5 mg.kg<sup>-1</sup>), and cisatracurium (0.15 mg.kg<sup>-1</sup>). During the maintenance phase of anesthesia, the dose of ECsevo was adjusted to maintain BIS between 40 and 60. The administration of increasing concentrations of nitrous oxide, 20%, 40%, and 60%, was initiated after inducing pneumoperitoneum. The bispectral index, SEF95%, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR) were evaluated at M1 – 5 minutes after the pneumoperitoneum; M2 – when the expired concentration of N<sub>2</sub>O = 20% (ECN<sub>2</sub>O = 20%); M3 – ECN<sub>2</sub>O = 40%; M4 – ECN<sub>2</sub>O = 60%.

**RESULTS:** There were no significant differences among SBP, DBP, MAP, and HR in the moments studied. There was a significant difference in ECsevo in those same moments, with a 35% reduction when M1 and M4 were compared.

**CONCLUSIONS:** When nitrous oxide is administered in association with sevoflurane during pneumoperitoneum in videolaparoscopic cholecystectomy, it provides for hemodynamic stability and reduces the amount of sevoflurane needed while, at the same time, maintaining electroencephalographic parameters compatible with adequate anesthesia.

**Key Words:** ANESTHETICS, Gases: nitrous oxide, MONITORING: bispectral index, SURGERY: videolaparoscopic cholecystectomy.

\*Recebido (**Received from**) do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE

1. Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo; Responsável pelo CET/SBA – Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC

2. ME<sub>3</sub> do CET/SBA da UFC

3. Doutora em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Chefe do Serviço de Anestesiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC; Co-Responsável pelo CET/SBA – Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC

4. Doutor em Bioestatística e Epidemiologia Psiquiátrica pela Johns Hopkins University – EUA

5. Doutor em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Pesquisador Associado da Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC; Cirurgião Coloproctologista do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC

Apresentado (**Submitted**) em 03 de fevereiro de 2006

Aceito (**Accepted**) para publicação em 16 de outubro de 2006

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):

Dra. Cláudia Regina Fernandes

Rua Marcelino Lopes, 4.520 – Casa 09 – Edson Queiroz

60834-370 Fortaleza, CE

E-mail: crf@fortalnet.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2007

## INTRODUÇÃO

A colecistectomia videolaparoscópica é considerada técnica padrão ouro no tratamento da colelitíase sintomática. A técnica demanda a instalação de pneumoperitônio por meio da insuflação de gás carbônico (CO<sub>2</sub>) sob pressão, induzindo à ativação de mecanismos neuroendócrinos e alterações cardiovasculares, com conseqüente aumento na pressão arterial e frequência cardíaca<sup>1-3</sup>.

O óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) é utilizado como coadjuvante em anestesia e produz importantes interações com agentes inalatórios, permitindo redução da CAM e da necessidade de anestésicos venosos<sup>4,5</sup>, além de apresentar importante componente analgésico quando administrado em concentração acima de 30% em humanos<sup>6</sup>.

O índice bispectral (BIS) quantifica a relação entre as várias bandas de frequência do eletroencefalograma (EEG). Quando utilizado no contexto com outras variáveis durante a anestesia geral, proporcionou redução da incidência de despertar intra-operatório e redução da dose de hipnótico necessária para manter o paciente inconsciente, tendo sido validado como medida quantificável do efeito hipnótico de agentes anestésicos<sup>7-9</sup>. O SEF95%, *Spectral Edge Frequency*, reflete a frequência do poder espectral predominante, ou seja, naquele momento 95% das frequências existentes encontram-se abaixo daquele valor<sup>10</sup>.

No presente estudo foram avaliados os efeitos da adição do óxido nitroso em concentrações crescentes sobre a resposta simpática cardiovascular e a concentração expirada de sevoflurano durante o pneumoperitônio, objetivando manter a adequação anestésica avaliada por meio de parâmetros hemodinâmicos, do BIS e SEF95% em colecistectomias videolaparoscópicas.

## MÉTODO

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Participaram todos os pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e concordaram com a assinatura do termo de consentimento esclarecido.

Foram incluídos no estudo 31 pacientes alocados de forma prospectiva e consecutiva, estado físico ASA I e II, com idade entre 19 e 76 anos, de ambos os sexos, sem histórico de cardiopatia, pneumopatia ou hepatopatia.

Em todos os pacientes foi seguido o mesmo protocolo de indução e manutenção de anestesia geral: avaliação pré-anestésica (sem medicação pré-anestésica), cateterização de veia periférica na sala cirúrgica, administração de solução de Ringer com lactato, monitorização da pressão arterial pelo método não-invasivo, cardioscópio nas derivações D<sub>II</sub> e V5 e oxímetro de pulso.

Para avaliação do índice bispectral, SEF95% e taxa de supressão, os eletrodos do BIS foram posicionados na região

frontal (BIS Sensor XP, Aspect Medical System, EUA). A leitura foi iniciada após a realização de teste de impedância, quando ela se apresentava abaixo de 2 kΩ.

Após 5 minutos de oxigenação a 100% sob máscara, foi realizada indução anestésica com a administração de 0,3 µg.kg<sup>-1</sup> de sufentanil, 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> de propofol e 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de cisatracúrio. Após intubação traqueal, a frequência respiratória foi ajustada para manter a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> entre 30 e 35 mmHg, com volume corrente de 8 mL.kg<sup>-1</sup> e PEEP 5 cmHO<sub>2</sub>. A anestesia inalatória foi administrada em sistema circular, com absorvedor de CO<sub>2</sub> e fluxo inicial de O<sub>2</sub> de 1 L.min<sup>-1</sup>. Durante a manutenção da anestesia, as concentrações expiradas de sevoflurano (CEsevo) foram ajustadas para manter o BIS entre 40 e 60. As concentrações inspiradas e expiradas de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e agentes anestésicos inalatórios foram monitoradas continuamente por meio de analisador de gases. O pneumoperitônio foi instalado e mantido sob pressão intra-abdominal de 12 mmHg. Decorridos 5 minutos de pneumoperitônio, iniciou-se a adição de óxido nitroso em concentrações crescentes de 20%, 40% e 60%, obedecendo-se o intervalo de 10 minutos para que houvesse estabilização entre concentração inspirada e expirada de N<sub>2</sub>O. Ao final deste intervalo, com as concentrações de óxido nitroso estabilizadas, foram aferidos os seguintes parâmetros: BIS, SEF95%, índice de supressão, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC). Todos esses parâmetros foram aferidos em três medidas consecutivas com intervalo de três minutos entre cada medida, e a média dessas três avaliações representou as variáveis nos seguintes momentos: M1 – 5 minutos após a instalação do pneumoperitônio, M2 – quando concentração expirada do N<sub>2</sub>O -20% (CEN<sub>2</sub>O -20%); M3 – quando CEN<sub>2</sub>O -40%; M4 – quando CEN<sub>2</sub>O -60%. Esta última concentração foi mantida até a desinsuflação do pneumoperitônio.

Os parâmetros avaliados durante o pneumoperitônio (BIS, SEF95%, índice de supressão, PAS, PAD, PAM, FC e CEsevo) foram expressos como média e desvio-padrão nos momentos M1 a M4. A análise estatística foi feita através do teste de Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA) seguido pela aplicação de pós-teste de Tukey para avaliação entre quais medidas existiu diferença estatística. Foram considerados significativos os valores de p < 0,05.

## RESULTADOS

Foram analisados os dados de 31 pacientes, sendo 22 mulheres (71%), com idade média de 42,9 anos (42,9 ± 15) e peso médio de 61 kg (61 ± 12,2).

O tempo médio entre a indução anestésica e a instalação do pneumoperitônio foi de 36,6 minutos (36,6 ± 11,2).

A análise dos dados referentes à evolução da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) mostrou

que não houve diferença estatística desses parâmetros durante o estudo pelo teste de ANOVA (Tabela I).

Em relação a variável CEsevo (Tabela II e Figura 1), a Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA) mostrou diferença estatística. Aplicando o teste de Tukey foi observada diferença estatística entre M1 e os demais momentos estudados, indicando importante diminuição no consumo de sevoflurano quando se associa 60% de óxido nitroso durante o pneumoperitônio em intervenção cirúrgica videolaparoscópica.

Tabela I – Evolução da Pressão Arterial Sistólica, Diastólica, Média e Frequência Cardíaca (Média ± DP)

Variáveis	M1	M2	M3	M4
PAS (mmHg)	120 ± 20	123 ± 17	123 ± 17	118 ± 13
PAD (mmHg)	77 ± 12	75 ± 11	73 ± 11	71 ± 8
PAM (mmHg)	95 ± 14	94 ± 11	92 ± 13	90 ± 10
FC (bpm)	60 ± 9	60 ± 7	61 ± 8	61 ± 7

PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; PAM – pressão arterial média; FC – frequência cardíaca

Tabela II – Evolução da Concentração Expirada de Sevoflurano (Média ± DP)

	M1	M2	M3	M4
CEsevo (%)	2,0 ± 0,6	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,3 ± 0,4

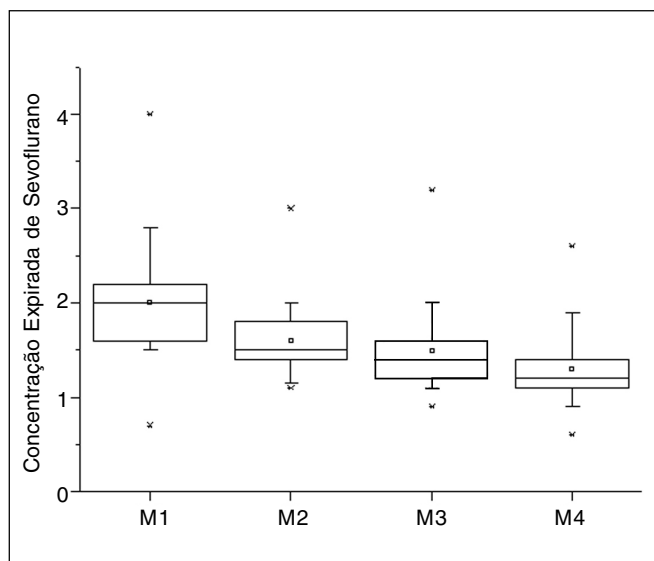


Figura 1 – Concentração Expirada de Sevoflurano  
M1: 5 minutos após a instalação do pneumoperitônio;  
M2: quando concentração expirada do N<sub>2</sub>O -20% (CEN<sub>2</sub>O -20%);  
M3: quando CEN<sub>2</sub>O -40%;  
M4: quando CEN<sub>2</sub>O -60%.

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a administração de concentrações crescentes de óxido nitroso resulta em diminuição significativa da necessidade de sevoflurano durante o pneumoperitônio em colecistectomia videolaparoscópica, promovendo estabilidade hemodinâmica e adequação da profundidade da anestesia.

O primeiro aspecto a ser analisado é a utilização do índice bispectral como medida de adequação da anestesia. O BIS expressa medida quantificável do efeito hipnótico de agentes anestésicos<sup>9,10</sup>. Apesar da ampla utilização do BIS que o coloca como padrão em termos de monitorização do EEG em anestesia, alguns estudos recentes demonstraram limitações, decorrentes sobretudo de uma variedade de fatores que acarretam falsos valores do BIS, incluindo profundidade da anestesia, hipoperfusão encefálica<sup>11</sup> e artefato no sinal do EEG<sup>12,13</sup>. As causas comuns de valores alterados do BIS são artefatos elétricos<sup>12</sup>, atividade eletromiográfica<sup>13</sup> ou bloqueio neuromuscular profundo com hipnose inadequada. Embora quase todos os valores equivocados do BIS sejam altos, uma condição que poderia causar súbita diminuição deste índice tem sido referido como “despertar paradoxal”<sup>14</sup>. Essa resposta pode ser provocada por forte estímulo nociceptivo na presença de inadequada anestesia/analgesia, como no caso de irrigação da cavidade abdominal em plano anestésico inapropriado<sup>15</sup>. No estudo em questão os parâmetros do BIS indicaram adequação anestésica, observada por meio de valores mantidos entre 40 e 60.

No presente estudo, a PAM e a FC mantiveram-se dentro da faixa normal, sugerindo plano anestésico adequado expresso indiretamente por meio de parâmetros clínicos hemodinâmicos. Embora o pneumoperitônio seja importante estímulo nociceptivo, não foi observada alteração nos valores relacionados com a monitorização eletroencefalográfica, sobretudo o SEF95%, inferindo que o óxido nitroso é um potente analgésico, capaz de manter estabilidade hemodinâmica e adequado plano de anestesia quando associado ao sevoflurano. Este potente componente analgésico do óxido nitroso já foi observado por meio de parâmetros derivados do eletroencefalograma quando da sua administração em humanos<sup>16,17</sup>.

Por ser o óxido nitroso um antagonista do receptor NMDA<sup>18</sup>, uma hipótese é que possa exibir propriedades anti-hiperalgésicas mimetizando a cetamina, que podem contribuir para seus efeitos antinociceptivos. Estudos clínicos<sup>19,20</sup> têm demonstrado que grandes doses de opióides empregadas durante o procedimento cirúrgico podem, de forma paradoxal, facilitar a ativação de sistemas pronociceptivos NMDA-dependentes, levando à exagerada dor pós-operatória. Embora a dor pós-operatória não tenha sido objeto de avaliação no presente estudo, uma pequena dose de opióide (0,3 µg.kg<sup>-1</sup> de sufentanil) foi usada apenas na indução anestésica. Assim, os efeitos antinociceptivos do óxido

nitroso associados ao sevoflurano durante forte estímulo (pneumoperitônio) puderam ser evidenciados. Considerando as propriedades de antagonismo do receptor NMDA, o óxido nitroso tem um importante papel na prevenção de tolerância aguda aos efeitos analgésicos de agonistas opióides <sup>21</sup>.

A interação entre o óxido nitroso e os potentes anestésicos inalatórios é bem conhecida, Katoh e Ikeda encontraram que a adição de 63,5% de N<sub>2</sub>O permite redução da CAM de sevoflurano em 61% <sup>22</sup>, Jakobsson e col. demonstraram diminuição no consumo de sevoflurano em torno de 60% quando foi adicionado N<sub>2</sub>O a 63% associado a oxigênio <sup>4</sup>, permitindo importante redução nos custos anestésicos, além de aumentar a velocidade da emergência da anestesia. No presente estudo houve significativa redução da concentração expirada necessária de sevoflurano em todos os momentos em que o N<sub>2</sub>O foi administrado, inferindo-se que, mesmo adicionado em pequena concentração (20%) na mistura de gases, houve influência positiva e significativa sob o aspecto estatístico na diminuição do consumo de sevoflurano. Quando se associou 60% de óxido nitroso, houve redução na concentração necessária de sevoflurano em 35%. Quando comparado com outros estudos, houve menor redução no consumo do agente halogenado, resultado que pode ser atribuído à maior necessidade de sevoflurano para plano adequado de anestesia no momento de potente estímulo cirúrgico, o pneumoperitônio, já que não foi usada dose adicional de opióide.

Concluiu-se que a associação de óxido nitroso nas condições do estudo revelou-se positiva pela redução do consumo de sevoflurano e da necessidade de analgésicos opióides no intra-operatório, evitando os picos hipertensivos comuns durante a insuflação do pneumoperitônio que podem ser deletérios, sobretudo nos pacientes mais susceptíveis.

### ***Consequences of the Addition of Nitrous Oxide to Anesthesia during Pneumoperitoneum in Videolaparoscopic Surgeries***

Cláudia Regina Fernandes, TSA, M.D.; Lenilson Marinho Souza Filho, M.D.; Josenília Maria Alves Gomes, TSA, M.D.; Erik Leite Messias, M.D.; Rodrigo Dornfeld Escalante, M.D.

#### **INTRODUCTION**

Videolaparoscopic cholecystectomy is considered the golden standard in the treatment of symptomatic cholelithiasis. This technique requires a pneumoperitoneum that is achieved by insufflating carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) under pressure, which activates neuroendocrine mechanisms and causes cardio-

vascular changes, leading to an increase in blood pressure and heart rate <sup>1-3</sup>.

Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) is used as an adjuvant during anesthesia, and has important interactions with inhalational anesthetics, reducing MAC and the need for intravenous anesthetics <sup>4,5</sup>, and also possesses an important analgesic component when administered in concentrations above 30% in human beings <sup>6</sup>.

The bispectral index (BIS) quantifies the relationship among the several frequency bands of the electroencephalogram (EEG). When used in general anesthesia in the context of other variables it reduces the incidence of intra-operative awakening and the dose of the hypnotic agent used to maintain the patient unconscious, having been validated as a quantifiable measure of the hypnotic effect of anesthetics <sup>7-9</sup>. The spectral edge frequency, SEF95%, reflects the frequency of the predominant spectral power, i.e., at that moment 95% of the existing frequencies are below that value <sup>10</sup>.

In this study we evaluated the effects of adding increasing concentrations of nitrous oxide on the sympathetic cardiovascular response and on the expired concentration of sevoflurane during the pneumoperitoneum in order to maintain adequate anesthetic level, by measuring hemodynamic parameters, BIS, and SEF95% during videolaparoscopic cholecystectomies.

#### **METHODS**

The study protocol was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará. Every patient that fulfilled the inclusion criteria and agreed to and signed an informed consent participated in this study.

Thirty-one patients, ASA I and II, ages between 19 and 76 years, of both genders, without a history of cardiopathy, lung disease, or liver disease were chosen prospectively and consecutively.

The same protocol for induction and maintenance of general anesthesia was used for every patient: pre-anesthetic evaluation (without pre-anesthetic medication), venous cannulation performed in the operating room, administration of Ringer's lactate, non-invasive blood pressure monitoring, cardioscope in the D<sub>II</sub> and V<sub>5</sub> derivations, and pulse oxymeter. To evaluate the bispectral index, SEF95%, and suppression rate, the BIS electrodes were placed on the frontal region (BIS Sensor XP, Aspect Medical System, USA). The recording was initiated after performing the impedance test, when it was below 2 kΩ.

Anesthetic induction with 0.3 µg.kg<sup>-1</sup> of sufentanyl, 2.5 mg.kg<sup>-1</sup> of propofol, and 0.15 mg.kg<sup>-1</sup> of cisatracurium was initiated after the patient had been breathing 100% oxygen via face mask for 5 minutes. After tracheal intubation, the respiratory rate was adjusted to maintain a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> between 30 and 35 mmHg with a tidal volume of 8 mL.kg<sup>-1</sup> and a PEEP of 5 cmH<sub>2</sub>O. Inhalational anesthesia was administered in a cir-

CONSEQUENCES OF THE ADDITION OF NITROUS OXIDE TO ANESTHESIA DURING PNEUMOPERITONEUM IN VIDEOLAPAROSCOPIC SURGERIES

cular system that absorbs CO<sub>2</sub> and with an initial O<sub>2</sub> flow of 1 L.min<sup>-1</sup>. During the maintenance phase of the anesthesia, the expired concentrations of sevoflurane (ECsevo) were adjusted to maintain BIS between 40 and 60. The inspired and expired concentrations of O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, and inhalational anesthetics were monitored continuously through a gas analyzer. Pneumoperitoneum was induced and maintained under an intraabdominal pressure of 12 mmHg. Increasing concentrations of nitrous oxide, 20%, 40%, and 60%, were added 5 minutes after the beginning of the pneumoperitoneum, respecting a 10-minute interval to allow for the stabilization between the inspired and expired concentrations of N<sub>2</sub>O. At the end of this interval, with stable concentrations of nitrous oxide, the following parameters were measured: BIS, SEF95%, suppression index, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR). Those parameters were measured three times with a 3-minute interval between each measurement, and the mean of the three evaluations represented the variables in the following moments: M1 – 5 minutes after pneumoperitoneum was induced; M2 – when the expired concentration of N<sub>2</sub>O -20% (ECN<sub>2</sub>O -20%); M3 – when ECN<sub>2</sub>O -40%; M4 – when ECN<sub>2</sub>O -60%. This last concentration was maintained until desinsufflation of the pneumoperitoneum.

The parameters evaluated during the pneumoperitoneum (BIS, SEF95%, suppression index, SBP, DBP, MAP, HR, and ECsevo) were expressed as mean and standard deviation in moments M1-M4. Statistical analysis was done with the Analysis of Variance for repeated measurements (ANOVA) followed by application of Tukey post-test to determine which measurements showed statistically significant differences. Values of p < 0.05 were considered statistically significant.

**RESULTS**

The data of the 31 patients, of which 22 were women (71%), with a mean age of 42.9 years (42.9 ± 15), and mean weight of 61 kg (61 ± 12.2) were analyzed.

The mean length of time between anesthetic induction and the pneumoperitoneum was of 36.6 minutes (36.6 ± 11.2).

Analysis of the data regarding the evolution of the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and heart rate (HR), using the ANOVA, showed there were no statistically significant differences during the study (Table I).

Regarding the ECsevo (Table II and Figure 1), the Analysis of Variance for repeated measurements (ANOVA) showed a significant difference. Tukey test showed statistically significant differences between M1 and the other moments in the study, indicating a significant reduction in the amount of sevoflurane used when 60% nitrous oxide is added during the pneumoperitoneum in videolaparoscopic surgeries.

Table I – Evolution of Systolic Blood Pressure, Diastolic Blood Pressure, Mean Arterial Pressure, and Heart Rate (Mean ± SD)

Variables	M1	M2	M3	M4
SBP (mmHg)	120 ± 20	123 ± 17	123 ± 17	118 ± 13
DBP (mmHg)	77 ± 12	75 ± 11	73 ± 11	71 ± 8
MAP (mmHg)	95 ± 14	94 ± 11	92 ± 13	90 ± 10
HR (bpm)	60 ± 9	60 ± 7	61 ± 8	61 ± 7

SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; MAP – mean arterial pressure; HR – heart rate

Table II – Evolution of the Expired Concentration of Sevoflurane (Mean ± SD)

	M1	M2	M3	M4
ECsevo (%)	2.0 ± 0.6	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.4

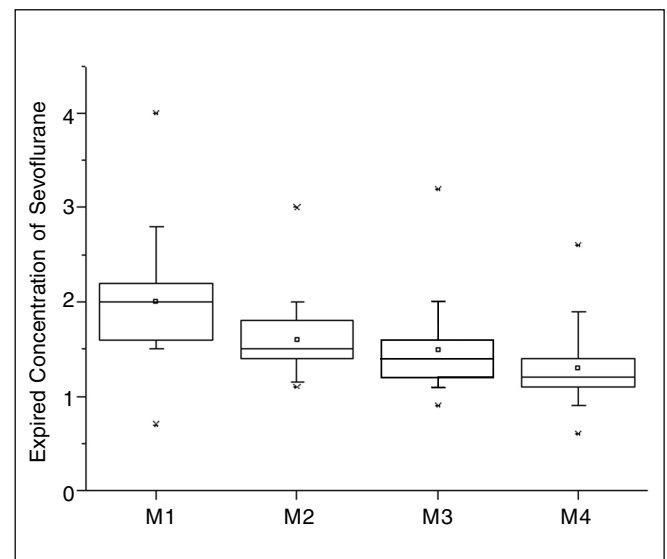


Figure 1 – Expired Concentration of Sevoflurane  
M1: 5 minutes after inducing pneumoperitoneum;  
M2: when the expired concentration of N<sub>2</sub>O -20% (ECN<sub>2</sub>O -20%)  
M3: when ECN<sub>2</sub>O -40%;  
M4: when ECN<sub>2</sub>O -60%.

**DISCUSSION**

This study demonstrated that the administration of increasing concentrations of nitrous oxide reduces significantly the need for sevoflurane during the pneumoperitoneum in videolaparoscopic cholecystectomy, while promoting hemodynamic stabilization and an adequate level of anesthesia.

The use of the bispectral index as a measurement of the adequacy of the anesthesia is the first aspect that should be analyzed. The bispectral index is a quantifiable measurement

of the hypnotic effect of anesthetic agents<sup>9,10</sup>. Despite the wide use of BIS, which makes it the standard regarding monitoring EEG during anesthesia, some studies demonstrated limitations, mostly as a consequence of several factors that led to false BIS values, including the depth of anesthesia, hypoperfusion of the brain<sup>11</sup>, and artifact in the EEG<sup>12,13</sup>. The most common causes of altered BIS values are electric artifacts<sup>12</sup>, electromyographic activity<sup>13</sup>, or deep neuromuscular blockade with inadequate hypnosis. Although almost every equivocal BIS value is elevated, one condition that could cause a sudden decrease of this index is known as “paradoxical awakening”<sup>14</sup>. This response may be elicited by a strong nociceptive stimulus in the presence of inadequate anesthesia/analgesia, such as during irrigation of the abdominal cavity under an inadequate anesthetic level<sup>15</sup>. In this study, BIS parameters indicated proper anesthetic levels by remaining between 40 and 60.

Mean arterial pressure and HR remained within the normal range, suggesting an adequate anesthetic plane, which was expressed indirectly through hemodynamic parameters. Although pneumoperitoneum is an important nociceptive stimulus, there were no changes in the values related to the electroencephalographic monitorization, especially SEF95%, indicating that nitrous oxide is a potent analgesic, capable of maintaining hemodynamic stability and an adequate anesthetic plane when associated with sevoflurane. This potent analgesic component of nitrous oxide had already been observed through electroencephalographic parameters when administered to human beings<sup>16,17</sup>.

Since nitrous oxide is an antagonist of NMDA receptors<sup>18</sup>, it is possible that it may have anti-hyperalgesic properties, simulating ketamine, that might contribute to its antinociceptive effects. Clinical studies<sup>19,20</sup> have demonstrated that large doses of opioids during surgeries may, paradoxically, facilitate the activation of pronociceptive systems NMDA-dependent, increasing postoperative pain. Although postoperative pain was not evaluated in this study, a small dose of an opioid (0.3 µg.kg<sup>-1</sup> of sufentanil) was used only during the anesthetic induction. Thus, the antinociceptive effects of nitrous oxide associated with sevoflurane during a strong stimulus (pneumoperitoneum) were observed. Considering the antagonistic properties of the NMDA receptor, nitrous oxide represents an important role in the prevention of acute tolerance to the analgesic effects of opioid agonists<sup>21</sup>.

The interaction between nitrous oxide and potent inhalational anesthetics is well known. Katoh and Ikeda observed that the addition of 63.5% of N<sub>2</sub>O allows for a 61% reduction in the MAC of sevoflurane<sup>22</sup>; Jakobson et al. demonstrated a 60% reduction in the amount of sevoflurane used when 63% N<sub>2</sub>O was added to the oxygen<sup>4</sup>, leading to a marked reduction in the costs with anesthetics besides increasing the speed of awakening from anesthesia. In this study we observed a significant reduction in the expired concentration of sevoflurane needed in every moment N<sub>2</sub>O was administered, indicating that even in small concentrations (20%) it has a

positive and statistically significant influence in the reduction of the amount of sevoflurane used. When 60% of nitrous oxide was added, there was a 35% reduction in the concentration of sevoflurane necessary. Compared to other studies, there was a smaller reduction in the amount of the halogenated agent needed, which can be attributed to the greater need of sevoflurane to maintain adequate anesthetic plane at the moment of a potent surgical stimulus, pneumoperitoneum, since no additional doses of opioid were used.

We concluded that the association of nitrous oxide in the conditions of the present study was beneficial, since it reduced the amount of sevoflurane used and the need of opioids in the intraoperative period, and avoided the hypertensive episodes commonly seen during the pneumoperitoneum, which can be deleterious, especially in the most susceptible patients.

## REFERÊNCIAS — REFERENCES

- O'Leary E, Hubbard K, Tormey W et al - Laparoscopic cholecystectomy: hemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth*, 1996;77:640-644.
- Mikami O, Fujise K, Matsumoto S et al - High intra-abdominal pressure increases plasma catecholamine concentrations during pneumoperitoneum for laparoscopic procedures. *Arch Surg*, 1998;133:39-43.
- Myre K, Rostrup M, Buanes T et al - Plasma catecholamines and haemodynamic changes during pneumoperitoneum. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:343-347.
- Jakobsson I, Heidvall M, Davidson S - The sevoflurane-sparing effect of nitrous oxide: a clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999;43:411-414.
- Heath KJ, Sadler P, Winn JH et al - Nitrous oxide reduces the cost of intravenous anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 1996; 13:369-372.
- Lorenz IH, Kolbitsch C, Hinteregger M et al - Remifentanyl and nitrous oxide reduce changes in cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery caused by pain. *Br J Anaesth*, 2003;90:296-299.
- Johansen JW, Sebel PS - Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology*, 2000;93:1336-1344.
- Vianna PT - Monitor de profundidade de hipnose. A eletroencefalografia bispectral. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:418-425.
- Freye E - Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit: an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. *J Clin Monit Comput*, 2005;19:169-178.
- Heier T, Steen PA - Assessment of anaesthesia depth. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:1087-1100.
- Morimoto Y, Monden Y, Ohtake K et al - The detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index monitoring during general anesthesia. *Anesth Analg*, 2005;100:158-161.
- Hemmerling TM, Fortier JD - Falsely increased bispectral index values in a series of patients undergoing cardiac surgery using forced-air-warming therapy of the head. *Anesth Analg*, 2002;95:322-323.
- Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL et al - Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*, 2000; 92:1485-1487.

CONSEQUENCES OF THE ADDITION OF NITROUS OXIDE TO ANESTHESIA DURING  
PNEUMOPERITONEUM IN VIDEOLAPAROSCOPIC SURGERIES

14. Bloom MJ - Electroencephalography and Monitoring of Anesthetic Depth, em: Lake CL, Hines RL, Blitt CD - Clinical Monitoring. Philadelphia: WB Saunders, 2001;92-102.
15. Morimoto Y, Matsumoto A, Koizumi Y et al - Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. *Anesth Analg*, 2005;100:1370-1374.
16. Cavalcante SL, Nunes RR - Avaliação dos parâmetros derivados do eletroencefalograma durante administração de diferentes concentrações de óxido nitroso. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:1-8.
17. Costa VV, Saraiva RA - Ação do óxido nitroso no sistema nervoso central. Estudo eletrofisiológico como agente único e como agente coadjuvante. *Rev Bras Anesthesiol*, 2002;52:255-271.
18. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S et al - Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*, 1998;4:460-463.
19. Guignard B, Bossard AE, Coste C - Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*, 2000;93:409-417.
20. Chia YY, Liu K, Wang JJ et al - Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*, 1999;46:872-877.
21. Richebe P, Rivat C, Creton C et al - Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology*, 2005;103:845-854.
22. Katoh T, Ikeda T - The minimal alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology*, 1987;66:501-503.

**RESUMEN**

Fernandes CR, Souza Filho LM, Gomes JMA, Messias EL, Escalante RD — Efectos de la Adición del Óxido Nitroso en la Anestesia durante Pneumoperitoneo en Intervención Quirúrgica Videolaparoscópica.

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La instalación del pneumoperitoneo durante la intervención quirúrgica videolaparoscópica activa mecanismos neuroendócrinos, alteraciones cardiovasculares y hormonales. El objetivo de este estudio fue el de evaluar los efectos de la adición del óxido nitroso sobre la respuesta simpática cardiovascular y la concentración expirada de sevoflurano (CEsevo) durante el pneumoperitoneo, para mantener la adecuación anestésica evaluada a través de parámetros hemodinámicos, del BIS y SEF95% en colecistectomías videolaparoscópicas.*

**MÉTODO:** *Se incluyeron en el estudio 31 pacientes, estado físico ASA I y II, con edad entre 19 y 76 años. La inducción anestésica se realizó con sufentanil (0,3 µg.kg<sup>-1</sup>), propofol (2,5 mg.kg<sup>-1</sup>) y cisatracurio (0,15 mg.kg<sup>-1</sup>). Durante la anestesia, la CEsevo se ajustó para mantener el BIS entre 40 y 60. Posteriormente a la instalación del pneumoperitoneo, se inició la administración de óxido nitroso en concentraciones aumentadas de 20%, 40% y 60%. Se comprobaron los parámetros BIS, SEF95%, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial promedio (PAM) y frecuencia cardíaca (FC), en los momentos M1 – 5 minutos después pneumoperitoneo, M2 – cuando la concentración expirada del N<sub>2</sub>O = 20% (CEN<sub>2</sub>O = 20%); M3 – CEN<sub>2</sub>O = 40%; M4 – CEN<sub>2</sub>O = 60%.*

**RESULTADOS:** *No hubo diferencia significativa entre PAS, PAD, PAM y FC durante los momentos estudiados. Hubo diferencia significativa en la CEsevo en los momentos estudiados, con una reducción de un 35% cuando se la comparó a M1 y M4.*

**CONCLUSIONES:** *El óxido nitroso, cuando se administra en asociación con el sevoflurano durante el pneumoperitoneo en colecistectomía videolaparoscópica, propicia estabilidad hemodinámica y la reducción del consumo de sevoflurano, manteniendo los parámetros electroencefalográficos compatibles con la adecuación anestésica.*