

Eduardo Toshiyuki Moro

**Ocorrência de agitação no despertar em crianças
anestesiadas com isoflurano ou sevoflurano.
Influência do tratamento com a dexmedetomidina**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora

Prof^a. Adjunta Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu – SP

2010

Aos meus pais,
Toshio e Sanae Moro.

À minha esposa Ivete
e às minhas filhas Sofia e Luísa

À Prof^a Adjunta

Norma Sueli Pinheiro Módolo,

minha amiga e exemplo a ser seguido.

Aos pacientes, meu respeito e carinho sinceros.

A todos os docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela dedicação e apoio.

Aos anestesiológicos do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela fundamental colaboração na realização deste trabalho, em especial ao Prof. Dr. Leandro Gobbo Braz.

Ao graduando Vinícius Cunha Venditti, pela dedicação e participação ativa no estudo.

Aos médicos residentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, que tanto contribuíram para a realização deste estudo.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Joana, Neli, André e Sônia, pela paciência, eficiência e companheirismo.

À Prof^a Dr^a Lídia Raquel de Carvalho, pela ajuda fundamental na análise estatística dos dados desta pesquisa.

À CAPES pela concessão da Bolsa de Doutorado.

*“De todos os presentes da natureza
para a raça humana, o que é mais
doce para o homem do que as
crianças?”*

Ernest Hemingway

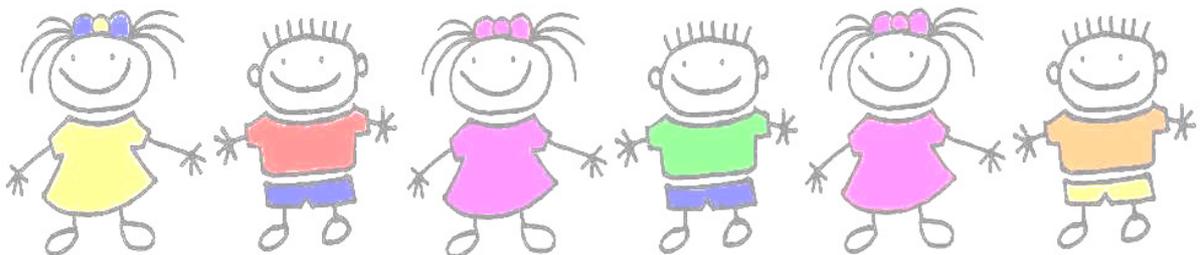


Tabela 1	Escala de agitação ao despertar da anestesia (PAED).....	33
Tabela 2	Escala de dor segundo Cheops.....	33
Tabela 3	Sexo dos pacientes pertencentes aos grupos GS, GI, GSD e GID.	36
Tabela 4	Distribuição de frequências dos pacientes segundo estado físico (ASA) e grupo.....	36
Tabela 5	Média e desvio-padrão referentes às variáveis (idade, em anos e tempo na SRPA, duração da cirurgia e da anestesia, tempo entre a administração da solução e a extubação, em minutos) segundo grupo.....	37
Tabela 6	Distribuição das frequências absolutas e relativas dos pacientes segundo o grupo e os resultados positivos para as variáveis obtidas na sala de cirurgia e na SRPA.....	38
Tabela 7	Distribuição das frequências absolutas e relativas dos pacientes segundo o grupo e os resultados positivos para as variáveis, dor e vômito, obtidas após alta da SRPA.....	38
Tabela 8	Média e desvio-padrão referentes à concentração expirada do anestésico inalatório segundo o momento (abertura ocular e extubação) e o grupo.....	39
Tabela 9	Média e desvio-padrão referentes à concentração expirada do anestésico inalatório segundo o momento (abertura ocular e extubação) e o grupo.....	40
Tabela 10	Média e desvio-padrão referentes à SpO ₂ segundo momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo.....	40
Tabela 11	Média e desvio-padrão referentes à FR, em movimentos por minuto, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo.....	41
Tabela 12	Média e desvio-padrão referente à PAD, em mmHg, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo.....	42
Tabela 13	Média e desvio-padrão referentes à PAS, em mmHg, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo.....	43
Tabela 14	Média e desvio-padrão referentes à FC, em batimentos por minuto, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo.....	44
Tabela 15	Média e desvio-padrão referentes à SpO ₂ segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo.....	45

Tabela 16	Média e desvio-padrão referente à FR, em movimentos por minuto, segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo.....	46
Tabela 17	Média e desvio-padrão referentes à FC, em batimentos por minuto, na SRPA segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo.....	47
Tabela 18	Média e desvio-padrão referentes à glicemia, em mg.dl ⁻¹ segundo o momento (indução da anestesia, 30 minutos após a intubação e na chegada na SRPA) e o grupo.....	48
Tabela 19	Média e desvio-padrão referentes ao escore de agitação (escala PAED), segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e alta da SRPA) e o grupo.....	49
Tabela 20	Média e desvio-padrão referentes ao escore de dor segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e alta da SRPA) e o grupo.....	50
Tabela 21	Número de crianças com escore de dor >4, segundo o grupo..	50
Tabela 22	Mediana, 1º e 3º quartis referentes ao escore de sedação segundo momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e alta da SRPA) e o grupo.....	51
Tabela 23	Número de crianças que apresentaram escore igual a 2 ou 3, segundo a escala de sedação adotada no estudo.....	52

Figura 1	Estrutura química da dexmedetomidina.....	24
Figura 2	Escala de faces por Maurício de Souza.....	34

Moro ET. Ocorrência de agitação no despertar em crianças anestesiadas com isoflurano ou sevoflurano. Influência do tratamento com a dexmedetomidina. 2010. 75p. Tese (Doutorado em Anestesiologia) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP.

RESUMO

Justificativa e Objetivos. A agitação ao despertar tem sido descrita como um fenômeno comum em crianças anestesiadas com agentes inalatórios. Apesar do sevoflurano e do desflurano serem os agentes mais comumente associados a essa complicação, ainda não está claro se a incidência da agitação é menor com o emprego do isoflurano. Diferentes agentes têm sido empregados para reduzir a probabilidade de ocorrência da agitação ao despertar. A dexmedetomidina, um agente α_2 -agonista altamente seletivo, parece reduzir a incidência dessa complicação após anestesia com sevoflurano ou desflurano. No entanto, ainda não se avaliou os efeitos da administração desse agente em crianças submetidas à anestesia com isoflurano. O presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a incidência de agitação ao despertar é maior em crianças anestesiadas com o sevoflurano quando comparada àquela observada após a anestesia com o isoflurano, segundo a aplicação de uma escala validada e com confiabilidade comprovada (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium - PAED) aplicada na sala de recuperação pós-anestésica (SRPA). Também foi avaliada a hipótese de que a administração da dexmedetomidina antes do fim da anestesia reduz a incidência dessa complicação.

Método. Realizou-se ensaio clínico, comparativo, randomizado, duplo cego e controlado. Foram estudadas 140 crianças, com idade entre 2 e 12 anos, submetidas à amigdalectomia, associada ou não à adenoidectomia, sob anestesia geral. As crianças foram distribuídas, de forma aleatória, em quatro grupos de estudo de acordo com o anestésico inalatório empregado para a manutenção da anestesia e pela administração ou não da dexmedetomidina no final da cirurgia: Grupo S (n=35) – Sevoflurano e solução fisiológica; Grupo SD (n=35) – Sevoflurano e dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$; Grupo I (n=35) Isoflurano e solução fisiológica; Grupo ID (n=35) – Isoflurano e dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Todas as crianças foram submetidas à indução pela adaptação de máscara facial com mistura de $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ a 50% e administração de sevoflurano. Para a realização da intubação traqueal, foram administrados propofol, alfentanil e bloqueador neuromuscular de acordo com a decisão do anestesiológico. A anestesia foi mantida com o anestésico inalatório correspondente ao grupo sorteado. Dez minutos antes do fim do procedimento cirúrgico, os pacientes dos grupos I e S receberam a solução fisiológica enquanto as crianças dos grupos ID e SD receberam a dexmedetomidina. Após a extubação e

encaminhamento para a SRPA, foram observadas a presença de dor e de agitação, segundo escala PAED.

Resultados. Não foram observados casos de agitação (escore > 10). O escore médio segundo a aplicação da escala PAED na SRPA variou de $3,3 \pm 2,9$ a $5,3 \pm 2,5$, sem diferença significativa entre os grupos em que se empregou isoflurano ou sevoflurano. O emprego da dexmedetomidina não reduziu os escores referentes a essa complicação. Os escores de dor e a incidência de vômitos foram semelhantes entre os grupos, independente da administração, ou não, da dexmedetomidina.

Conclusão. Em crianças submetidas à amigdalectomia sob anestesia com sevoflurano ou com isoflurano, sem medicação pré-anestésica, não se observa agitação segundo a escala PAED aplicada na SRPA. A administração da dexmedetomidina não altera os escores de agitação. A presença dos pais, a analgesia eficaz e a administração de opióides podem ter contribuído para a ausência dessa complicação após a anestesia.

Palavras-chave: anestesia por inalação, eventos adversos; agitação psicomotora, cirurgia; delírio, cirurgia; dexmedetomidina, uso terapêutico.

Moro ET. Agitation at awakening in children anesthetized with isoflurane or sevoflurane. Influence of treatment with dexmedetomidine. 2010. 75p. Thesis (Ph.D. Anesthesiology) – Botucatu Medical School, São Paulo State University.

ABSTRACT

Background and Objectives. Agitation at awakening has been described as a common phenomenon in children anesthetized with inhaled agents. Although sevoflurane and desflurane have been more frequently associated with this complication, the incidence of agitation is lower when isoflurane is employed. Different agents have been used to reduce the probability of agitation at awakening occurrence. Dexmedetomidine, a highly selective α_2 -agonist, seems to decrease the incidence of this complication after anesthesia with sevoflurane or desflurane. However, the effects of this agent on children anesthetized with isoflurane remain unassessed. The purpose of this study was to test the hypothesis that the incidence of agitation at post-anesthesia awakening is higher in children anesthetized with sevoflurane than in those receiving isoflurane by using a validated and proven reliable scale (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium - PAED) applied in the post-anesthesia recovery room (PARR). In addition, the hypothesis that dexmedetomidine administration, before the end of anesthesia, reduces the incidence of this complication was also tested.

Method. This comparative, randomized, double-blinded, controlled clinical trial included 140 children (aged between 2 and 12 years) undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy under general anesthesia. The children were randomly allocated into four groups, according to the inhaled anesthetic used for anesthesia maintenance and the use or not of dexmedetomidine by the end of surgery: Group S (n=35) – Sevoflurane and saline solution; Group SD (n=35) – Sevoflurane and dexmedetomidine 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$; Group I (n=35) Isoflurane and saline; Group ID (n=35) – Isoflurane and dexmedetomidine 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Anesthesia was induced with 50% O₂/ N₂O and sevoflurane via a face mask. Propofol, alfentanil and neuromuscular blockade were used according to the anesthesiologist's choice for tracheal intubation. Anesthesia maintenance was done with the inhaled anesthetic assigned to each group. Ten minutes before the surgical procedure was over, patients in groups I and S received saline while those in groups ID and SD were given dexmedetomidine. After extubation, the patients were transferred to the PARR, and pain and agitation were assessed using the PAED scale.

Results. No cases of agitation were observed (score > 10). The average PAED score in the PARR ranged from 3.3 \pm 2.9 to 5.3 \pm 2.5 with no significant difference between groups receiving isoflurane and those receiving sevoflurane. The use of dexmedetomidine did not reduce

agitation scores. Pain scores and vomiting incidence were similar among groups, regardless of dexmedetomidine administration.

Conclusion. In children undergoing tonsillectomy under anesthesia sevoflurane or isoflurane, without pre-anesthetic medication, no agitation was observed according to the PAED scale applied at the PARR. Dexmedetomidine did not change agitation scores. The presence of the parents, effective analgesia, and the administration of opioids might have contributed to the absence of agitation at awakening after anesthesia.

Key words: inhalational anesthesia, adverse events; psychomotor agitation, surgery; delirium, surgery; dexmedetomidine, therapeutic use.

Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	14
1.1 Fatores implicados à agitação no despertar	15
1.1.1 Idade	15
1.1.2 Fatores psicológicos, sociais e ambientais relacionados ao ato operatório	16
1.1.3 Dor pós-operatória	16
1.1.4 Tempo até o despertar	17
1.1.5 Presença dos pais	18
1.1.5.1. Indução da anestesia	18
1.1.5.2. Despertar da anestesia	18
1.1.6 Medicação pré-anestésica	18
1.1.7 Tipo de cirurgia	20
1.1.8 Anestésicos inalatórios e intravenosos	20
1.1.9 Agentes adjuvantes da anestesia e a agitação no despertar	21
1.1.9.1 Agonistas α_2 -adrenérgicos	22
1.1.9.1.1 Clonidina	23
1.1.9.1.2 Dexmedetomidina	24
1.2 Dexmedetomidina no controle da agitação no despertar de crianças anestesiadas	26
2 OBJETIVO	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	28
3.1. Grupos estudados e cálculo amostral	28
3.2. Sequência do estudo	29
3.3 Análise estatística	31
3.4 Atributos estudados	31
3.4.1 Atributos para o controle do estudo	31
3.4.2 Atributos para atendimento das finalidades do estudo	32
3.5 Momentos estudados	34
3.5.1 Durante a anestesia	34
3.5.2 Na SRPA	35
4 RESULTADOS	36
5 DISCUSSÃO	53
5.1 Validação da metodologia	53
5.1.1 Dexmedetomidina	56
5.2 Validação dos resultados	56
5.2.1 Sevoflurano <i>versus</i> isoflurano	57
5.2.2 Efeitos da dexmedetomidina	61
5.2.3 Efeitos hemodinâmicos	64
6 CONCLUSÕES	65
7 REFERÊNCIAS	66

1 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

A agitação pós-operatória, também denominada na literatura mundial como *emergence delirium*, é um fenômeno clínico bem documentado, principalmente em crianças e tem sido estudada desde a década de 60 (Eckenhoff et al., 1961). Caracteriza-se por confusão mental, desorientação, choro inconsolável e prolongamento do tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica, aumentando a preocupação e a ansiedade dos pais quanto ao estado clínico dos pacientes. Pode levar à perda de cateteres venosos, desconexão de cabos e instrumentos de monitorização. Os primeiros 30 minutos após o despertar caracterizam-se por serem os de maior incidência de agitação, que geralmente tem duração limitada e resolução espontânea. Entretanto, episódios de agitação prolongada por até dois dias já foram relatados (Vlajkovic et al., 2007).

Não existe explicação definitiva para a agitação ao despertar. Várias causas têm sido aventadas, tais como o rápido retorno à consciência em ambiente não familiar, a presença da dor, o estresse durante a indução da anestesia, a hipoxemia, a obstrução da via aérea, o ambiente barulhento, a duração do procedimento, o temperamento da criança, o emprego da medicação pré-anestésica ou a técnica anestésica empregada (Veyckemans et al., 2001).

A dificuldade em estabelecer a etiologia explica a grande variabilidade de prevalência relatada na literatura, com taxas que variam de 10 a 80% (Bong & Ng, 2009). Muitos estudos utilizaram escalas de mensuração e definições diferenciadas, dificultando a comparação entre os diversos trabalhos quanto às taxas de incidência, fatores de risco e técnicas de controle e de prevenção da agitação pós-operatória. Existem aproximadamente 16 escalas comparativas e duas escalas analógicas visuais, criadas com o propósito de avaliar a agitação ao despertar da anestesia. A crítica a esses métodos de mensuração é a deficiência em dois aspectos: o conteúdo e a avaliação psicométrica. Desta forma, comportamentos como o choro, a irritabilidade e a falta de cooperação, incluídos nessas escalas, não são considerados específicos da agitação e podem ser comportamentos comuns a crianças com dor, fome, medo ou ansiedade. Além

disso, algumas escalas foram desenvolvidas para adolescentes, sendo inapropriadas para crianças em idade escolar ou pré-escolar (Heaman & Mattle, 1982).

Sikich & Lerman (2004), com o objetivo de minimizar o erro na avaliação clínica da agitação em crianças, desenvolveram uma escala e comprovaram sua validade e confiabilidade para aferir este fenômeno e a denominaram Pediatric Anesthesia Emergence Delirium (PAED). Desde então, os estudos que avaliam a ocorrência da agitação ao despertar em crianças têm empregado tal instrumento, o que possibilita a comparação mais fidedigna dos dados observados por diferentes autores.

Para muitos autores, o sevoflurano é o agente mais comumente associado com a agitação ao despertar em crianças. No entanto, quando se comparou a incidência dessa complicação após a realização de anestesia com o sevoflurano ou com o isoflurano, os resultados obtidos parecem ser controversos. Bortone et al., em 2006, avaliaram crianças submetidas à anestesia com esses dois agentes para a realização de cirurgias infra-umbilicais e observaram que a incidência de agitação foi significativamente menor após a exposição ao isoflurano, resultado diferente daquele descrito por Meyer et al. (2007) que não observaram diferença significativa. Além disso, nos estudos citados, as escalas de mensuração da agitação empregadas não eram comparáveis entre si e não possuíam validade ou confiabilidade garantida.

Pelo menos seis estudos prospectivos demonstraram a eficácia da dexmedetomidina, um agente agonista dos receptores alfa-2 adrenérgicos, altamente específico e seletivo, em reduzir de forma significativa a incidência de agitação em crianças anestesiadas com sevoflurano ou desflurano, mas não foi encontrado nenhum que avaliasse, através de escala válida e confiável (PAED), os efeitos desse agente na incidência de agitação induzida pelo isoflurano.

1.1 Fatores implicados à agitação no despertar

1.1.1 Idade

Em 1997, Aono et al. observaram que a maior incidência de agitação, após a anestesia com sevoflurano, ocorre entre as crianças em idade pré-escolar, em comparação àquelas em idade escolar. Outros estudos confirmaram estes resultados e,

desde então, o grupo mais estudado situa-se na faixa etária de 2 a 6 anos de idade (Przybylo et al., 2003; Sikich et al., 2004; Scott & Gold, 2006). Segundo Martini (2005), a explicação para a maior incidência neste grupo parece ser a labilidade emocional exacerbada diante de uma situação de estresse em um ambiente estranho, além de condições fisiológicas do hipocampo ainda imaturo nessa faixa etária.

1.1.2 Fatores psicológicos, sociais e ambientais relacionados ao ato operatório

A separação da criança dos seus pais, no momento do encaminhamento para a sala de cirurgia, quando traumática, aumenta o risco do aparecimento da agitação no despertar (Cole et al., 2002). Tripi et al., em 2004, avaliaram a relação entre a ansiedade dos pais, o histórico comportamental da criança e a presença de distúrbios durante o sono e a ocorrência de agitação pós-operatória e observaram que as crianças que apresentam acessos de raiva frequentes e separação traumática dos pais durante o encaminhamento para a sala de cirurgia tendem a apresentar maior incidência de agitação após o despertar da anestesia. Da mesma forma, as crianças menores, menos sociáveis, que apresentam comportamento impulsivo e cujos pais são mais ansiosos, parecem ser mais propensas a desenvolver essa entidade clínica (Voepel-Lewis et al., 2003). No campo experimental, foi demonstrado que a separação de ratas dos seus filhotes, no período pré-operatório, está relacionada à maior incidência da agitação pós-operatória (Arai et al., 2004). Escores elevados de ansiedade pré-operatória são preditivos para o desenvolvimento de eventos adversos após a anestesia, como a agitação ao despertar ou mesmo mudanças comportamentais. Em pesquisa que envolveu 791 crianças, demonstrou-se que o risco para o aparecimento dos sintomas da agitação ao despertar aumenta em 10% para cada aumento de 10 pontos no escore de avaliação da ansiedade pré-operatória das crianças (Kain et al., 2004).

1.1.3 Dor pós-operatória

A dor pós-operatória é uma das principais variáveis relacionada com a agitação ao despertar. Alguns autores argumentam que a analgesia adequada é capaz de reduzir a incidência dessa complicação. Segundo Aouad et al. (2005a), em crianças submetidas à

anestesia com sevoflurano para a realização de herniorrafia inguinal, a incidência de agitação após o despertar da anestesia foi significativamente menor no grupo que recebeu analgesia através do bloqueio caudal quando comparado ao grupo submetido à analgesia sistêmica com fentanil, resultado semelhante ao observado por Weldon et al. (2004). Contudo, segundo outros autores, mesmo quando a dor pós-operatória é eficientemente tratada ou mesmo ausente, a agitação pós-operatória pode ocorrer. Isik et al. (2006) avaliaram crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano para a realização de ressonância magnética e observaram agitação em até 47% das crianças ao despertar. Ainda assim, parece razoável, sempre que possível, excluir esse possível fator etiológico através do emprego da analgesia adequada.

1.1.4 Tempo até o despertar

Para alguns autores, a rápida recuperação da consciência em um ambiente considerado hostil pode ser considerada uma possível causa para a agitação após o despertar em crianças (Sikich, 2004; Voepel-Lewis, 2003). Entretanto, o assunto ainda parece ser controverso. Oh et al., em 2005, prolongaram o tempo de despertar da anestesia através da redução gradual da concentração do sevoflurano administrado. Ainda assim, a incidência de agitação foi considerada a mesma quando comparada à apresentada pelas crianças que tiveram recuperação mais rápida. Segundo Cohen et al. (2003), quando se comparou a incidência dessa complicação entre crianças anestesiadas com sevoflurano ou propofol, agente que também permite rápido despertar, observou-se que a ocorrência de agitação foi significativamente maior entre os pacientes submetidos à anestesia com o agente inalatório. É provável que o efeito da concentração residual do sevoflurano seja a explicação para os casos observados de agitação em crianças expostas a esse agente. Shibata et al., em 2005, mantiveram a inconsciência de crianças por meio da administração de óxido nítrico após a anestesia com sevoflurano e observaram que houve redução da incidência de agitação nesse grupo quando comparada ao grupo de crianças em que a administração dos dois agentes foi interrompida simultaneamente. Segundo os autores a menor concentração circulante do sevoflurano no momento do despertar poderia explicar o efeito observado.

1.1.5 Presença dos pais

1.1.5.1 Indução da anestesia

Embora inúmeros trabalhos tenham avaliado o efeito da presença dos pais na qualidade da indução da anestesia, não existe um consenso na literatura sobre se este evento pode ser considerado um fator causal independente para a ocorrência de agitação pós-operatória. Em meta-análise realizada por Chundamala et al. (2009), na maior parte dos casos, a presença dos pais durante a indução da anestesia não reduziu o nível de ansiedade desses ou das crianças.

1.1.5.2 Despertar da anestesia

Aouad et al. (2005b) observaram que houve baixa incidência de agitação em crianças submetidas ao bloqueio caudal associado à anestesia com sevoflurano para a realização de herniorrafia inguinal e atribuíram o resultado à presença dos pais no momento do despertar e à ausência de dor. Outros autores também relataram a possível influência dos pais na qualidade do despertar das crianças (Demirbilek et al., 2004; Weldon et al., 2004). Entretanto, para Burke et al. (2009), a agitação parece refletir primariamente um processo parcialmente consciente, no qual a presença dos pais não tem impacto significativo no comportamento da criança na SRPA. Em estudo prospectivo e randomizado, os autores avaliaram a incidência de agitação entre crianças cujos pais estavam presentes ou ausentes durante o despertar da anestesia e observaram que não houve diferença entre os resultados observados. Entretanto, mesmo que a presença dos pais não seja um fator protetor definitivo para a prevenção da ocorrência da agitação, ela torna o ambiente da sala de recuperação menos hostil, transmitindo maior segurança e conforto à criança.

1.1.6 Medicação pré-anestésica

Segundo Lapin et al. (1999), o midazolam, um dos agentes mais frequentemente empregados como medicação pré-anestésica em crianças por sua ação ansiolítica e por

facilitar a separação dos pais, também seria capaz de reduzir a incidência de agitação após a anestesia com o sevoflurano. No entanto, tal benefício não pôde ser demonstrado em outros estudos semelhantes (Kain et al., 1999; Arai et al., 2005). Para Cole et al. (2002), a administração do midazolam como medicação pré-anestésica aumentou a incidência de agitação durante o despertar da anestesia. Contudo, não houve randomização no processo de seleção dos pacientes neste estudo, o que exige uma análise mais cuidadosa dos resultados. Cox et al., em revisão sistemática realizada em 2006, observaram que o midazolam, quando administrado na dose de 0,5 mg.kg⁻¹ por via oral, 20 a 30 minutos antes da indução da anestesia, melhoraria o perfil do comportamento das crianças na SRPA, mas não havia evidência de que esse benzodiazepínico seria capaz de reduzir a incidência de agitação no despertar das crianças.

Outros agentes empregados como medicação pré-anestésica têm sido avaliados quanto ao potencial de bloqueio do aparecimento da agitação pós-operatória. A clonidina, um α_2 -agonista adrenérgico, parece reduzir de forma significativa a ocorrência dessa complicação (Milkawa et al., 2002; Constant et al., 2004). A administração de 4 μ g.kg⁻¹ desse agente, por via oral, 30 minutos antes da indução da anestesia, foi capaz de reduzir a incidência de agitação ao despertar em crianças anestesiadas com sevoflurano de forma mais eficaz que o midazolam (Tazeroualti et al., 2007).

Apesar de formulada para a administração parenteral, a dexmedetomidina, um α_2 -agonista adrenérgico mais seletivo que a clonidina, tem sido administrada por via oral ou nasal em crianças como medicação pré-anestésica e os resultados parecem animadores (Zub et al., 2005; Rosen & Daume, 2006). No entanto, o efeito desse agente, quando administrado antes da indução da anestesia, na incidência de agitação ao despertar ainda parece pouco conhecido. Talon et al., em 2009, compararam os efeitos do midazolam ou da dexmedetomidina, administrados como medicação pré-anestésica, nas condições do despertar da anestesia com isoflurano e não observaram diferença significativa entre os grupos avaliados.

1.1.7 Tipo de cirurgia

Procedimentos cirúrgicos otorrinolaringológicos, como amigdalectomia, tireoidectomia e cirurgias oftalmológicas, parecem apresentar incidência maior de agitação (Voepel-Lewis et al., 2003). Eckenhoff et al. (1961), em um dos trabalhos pioneiros sobre o assunto, especularam que a sensação de “sufocação” em procedimentos otorrinolaringológicos poderia ser responsável por essa complicação. Entretanto, as evidências científicas atuais são escassas e pouco consistentes para embasarem este fator como causador de agitação.

1.1.8 Anestésicos inalatórios e intravenosos

A anestesia inalatória, quando comparada à anestesia venosa com o propofol, parece estar mais frequentemente associada à ocorrência de agitação após o despertar da anestesia em crianças. (Picard et al., 2000; Uezono et al., 2000). O sevoflurano e o desflurano são os agentes mais comumente associados com essa complicação. Alterações eletroencefalográficas causadas pelo efeito do sevoflurano no sistema nervoso central foram aventadas como provável causa. Entretanto, a atividade epileptiforme também foi observada em pacientes que apresentaram agitação e que não haviam sido anestesiados com esse agente inalatório. Também não existem dados científicos que comprovem a influência neurotóxica dos produtos de degradação do sevoflurano e sua interação com outros tipos de medicação anestésica no fenômeno da agitação ao despertar (Constant et al., 2005; Cohen et al., 2001). Kuratani & Oi, em uma meta-análise publicada em 2008, observaram que a incidência de agitação pós-operatória causada pelo halotano era significativamente menor quando comparada a apresentada por crianças anestesiadas com sevoflurano. Quando se comparou a ocorrência dessa complicação entre crianças anestesiadas com o isoflurano ou com o sevoflurano, os resultados parecem conflitantes. Para Bertone et al. (2006), que avaliaram 128 crianças em idade pré-escolar submetidas à cirurgias infra-umbilicais, a incidência de agitação foi significativamente maior no grupo anestesiado com sevoflurano. No entanto, Meyer et al. (2007), em estudo semelhante, embora com menor

número de casos avaliados (59 casos), observaram que não houve diferença entre os grupos de crianças anestesiadas com isoflurano ou sevoflurano.

1.1.9 Agentes adjuvantes da anestesia e a agitação no despertar

Galinkin et al., em 2000, observaram que a associação do fentanil, na dose de 2 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ por via nasal, à anestesia com sevoflurano ou halotano reduziu a incidência de agitação ao despertar em crianças submetidas à timpanotomia e colocação de tubo de ventilação, sem o aumento dos efeitos colaterais ou do tempo de despertar. O mesmo efeito foi observado após a administração do fentanil (2,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$), por via venosa, em crianças submetidas à adenoidectomia sob anestesia com desflurano (Cohen et al., 2001) ou mesmo após associação do fentanil (1,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) ao sevoflurano para realização de exames de ressonância magnética, procedimento que não envolve estímulo cirúrgico ou dor pós-operatória (Cravero et al., 2003). Por outro lado, Demirbilek et al. (2004) observaram que a administração do fentanil na dose de 2,0 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ em crianças submetidas à adenoamigdalectomia não diminuiu de forma significativa a incidência de agitação após o despertar da anestesia com desflurano ou sevoflurano. Segundo os autores, a incidência de agitação após o despertar foi de 13% no grupo controle e não diminuiu de forma significativa após administração do opióide.

A eficácia do propofol para a prevenção da agitação após o despertar tem sido avaliada recentemente. Sabe-se que a incidência desse efeito indesejável é significativamente menor em crianças submetidas à anestesia venosa com propofol quando comparada àquela apresentada após anestesia inalatória baseada na administração de sevoflurano (Uezono et al., 2000; Picard et al., 2000). Segundo Aouad et al. (2007), mesmo quando administrado em dose única, no final da cirurgia, o propofol (1 mg.kg^{-1}) é capaz de reduzir a incidência de agitação após o despertar da anestesia com sevoflurano, resultado semelhante ao observado por Abu-Shawan (2008). Segundo os autores, apesar do tempo necessário para despertar da anestesia e para a retirada da máscara laríngea ser significativamente maior, o período de permanência na sala de recuperação pós-anestésica foi o mesmo entre os grupos. Cohen et al. (2002) administraram propofol na dose de 2 mg.kg^{-1} no início da cirurgia e não observaram o mesmo efeito benéfico, o que é esperado dado o curto tempo de ação do fármaco.

A eficácia de outros agentes na prevenção da agitação após o despertar tem sido avaliada. Comparando-se a nalbufina (0,1 mg.kg⁻¹) e a cetamina (0,25 mg.kg⁻¹), administradas no final da anestesia inalatória com sevoflurano para a realização de ressonância magnética cerebral em crianças com idades entre 6 meses a 8 anos, houve menor incidência de agitação no grupo de pacientes que recebeu nalbufina. A ocorrência de agitação foi maior no grupo controle (Dalens et al., 2006). Dahmani et al., em meta-análise publicada em 2010, avaliaram a eficácia de diferentes agentes empregados como prevenção para o aparecimento da agitação durante o despertar da anestesia. Segundo o estudo, o midazolam não pode ser considerado como eficaz para essa função, enquanto o propofol, a cetamina, os agentes α_2 -agonistas e o fentanil mostraram efeitos profiláticos significativos.

1.1.9.1 Agonistas α_2 -adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos foram classificados inicialmente por Ahlquist (1948) em alfa (α) e beta (β). O desenvolvimento de antagonistas seletivos dos receptores alfa resultou na divisão destes em dois subtipos: alfa-1 (α_1) e alfa-2 (α_2) (Bylund & U'Pritchard, 1983).

Os α_2 -receptores podem ser classificados em pré- ou pós-sinápticos. Os primeiros regulam a liberação da noradrenalina e do ATP por meio do mecanismo de retroalimentação negativo tanto em nível central como periférico. A ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos no SNC, especialmente no *locus coeruleus*, com consequente diminuição da liberação de noradrenalina, parece ser a causa do efeito sedativo-hipnótico dos agonistas desses receptores (Doze et al., 1989; Correa-Sales et al. 1982a; Correa-Sales et al. 1982b; Correa-Sales et al. 1982c). As principais vias noradrenérgicas ascendentes e descendentes originam-se desta importante área. A supressão de sua atividade resulta em aumento da atividade dos interneurônios inibitórios, como o da via do ácido γ -aminobutírico (GABA), o que determina a depressão do SNC. Outra característica dos α_2 -agonistas é o efeito ansiolítico, comparável ao dos benzodiazepínicos (Carabine et al., 1991). O efeito analgésico dos agonistas α_2 -adrenérgicos é decorrente de sua ação em locais periféricos, supra-espinhal e, principalmente, espinhal, incluindo a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos das vias

descendentes noradrenérgicas e dos neurônios colinérgicos (Nagurib & Yaksh, 1994) e liberação de óxido nítrico (Eisenach et al., 1993; Eisenach et al., 1996) e de substâncias tipo encefalina (Nakamura & Ferreira, 1988).

A ação dos agonistas α_2 -drenérgicos sobre o sistema cardiovascular pode ser classificada como periférica e central. A ativação dos receptores pré-sinápticos, nas terminações nervosas periféricas, inibe a exocitose da noradrenalina, explicando, parcialmente, o efeito hipotensor e bradicardizante dos agonistas desses receptores (de Jonge et al., 1981). No entanto, a ativação dos receptores α_2 pós-sinápticos, na musculatura lisa dos vasos sanguíneos arteriais e venosos, produz vasoconstrição (Ruffolo Jr, 1985; O'Meara & Gin, 1993; Klimscha et al., 1995), sendo esta a explicação pela qual ocorre hipertensão arterial transitória quando se inicia a infusão venosa de dexmedetomidina, opondo-se, desta maneira, à ação vasodilatadora do fármaco, causada por efeitos centrais (Bagatini et al., 2002).

No SNC, a ativação dos receptores α_2 do centro vasomotor diminui o efluxo simpático, diminuindo as catecolaminas circulantes, com potencialização da atividade nervosa parassimpática, induzindo, dessa forma, redução da pressão arterial (Ruffolo Jr, 1985; Kubo & Misu, 1981) e da frequência cardíaca (Eisenach et al., 1993; Eisenach et al., 1996). A ativação dos receptores imidazolínicos, no SNC, parece também contribuir para a bradicardia observada com os α_2 -agonistas (Alves et al., 2000). As principais indicações para o emprego desses agentes em anestesiologia são: medicação pré-anestésica; adjuvantes da anestesia inalatória, venosa e regional; e analgesia.

1.1.9.1.1 Clonidina

A clonidina, um composto imidazolínico, é um agonista parcial dos receptores α_2 -adrenérgicos, exibindo seletividade de 200:1 para os receptores α_2 em relação aos receptores α_1 -adrenérgicos (Mizobe & Maze, 1995). O efeito sedativo e, algumas vezes, o de hipnose são observados com a utilização da clonidina, independentemente da via administrada (Maze & Tranquili, 1991; Alves et al. 1999a; Alves, 1999b). A sedação e a hipnose são dose- dependentes. Após administração por via oral, o início ação é rápido (em torno de 20-30 minutos) atingindo nível sérico máximo dentro de 60 a 90 minutos (Hoffman & Lefkowitz, 1996). Kulka et al. (2001) observaram que a administração da

clonidina, na dose de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, por via venosa, em crianças submetidas à anestesia com sevoflurano, reduziu de forma significativa a incidência de agitação ao despertar.

1.1.9.1.2 Dexmedetomidina

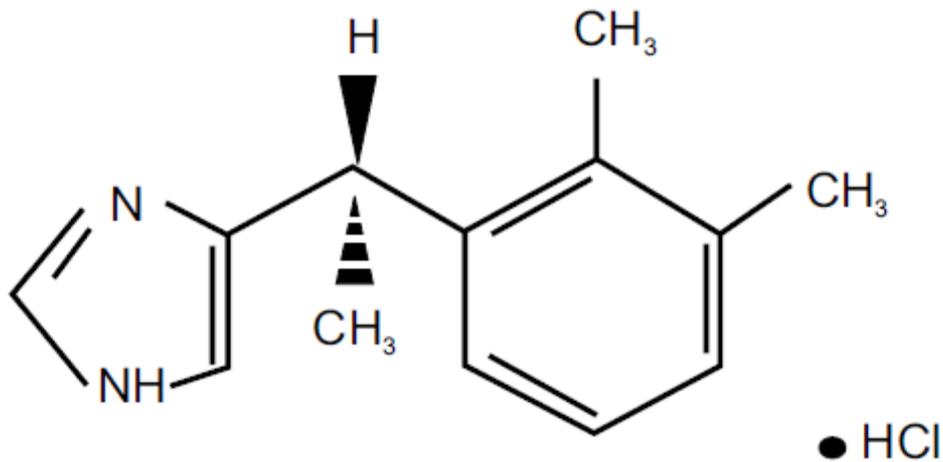


FIGURA 1 - Estrutura química da dexmedetomidina

A dexmedetomidina é formada pelo enantiômero dextrógiro da medetomidina, sendo atualmente considerada como protótipo dos agonistas α_2 -adrenérgicos superseletivos. Os efeitos desse agente incluem ansiólise, sedação, analgesia e simpatolise com mínima depressão respiratória, mesmo quando empregada em altas doses, tornando-o um fármaco especialmente indicado para uso em anestesiologia e no período pós-operatório (Ebert et al. 2000; Yuen, 2010). A relação de seletividade entre os receptores alfa é extremamente elevada, apresentando uma relação de α_2 para α_1 na ordem de 1620:1 (Virtanen et al., 1988; Dick & Shafer, 1993; Kamibayashi & Maze, 2000).

Comparativamente à clonidina, a dexmedetomidina é cerca de 8 vezes mais α_2 seletiva. Esta alta seletividade faz-se importante quando as ações sobre os receptores α_1 se opõem àquelas sobre os receptores α_2 , como na produção da analgesia pelo *locus*

coeruleus, núcleo noradrenérgico predominante do cérebro, que funciona como o principal modulador pelo estado de vigília no sistema nervoso central (Alves et al., 2000). Por apresentar ação no sistema nervoso central (SNC), os agonistas α_2 , em especial a dexmedetomidina, têm a propriedade de reduzir a necessidade de agentes anestésicos. Segundo Segal et al. (1988), o uso da dexmedetomidina reduziu a concentração alveolar mínima do halotano em cerca de 95%, indicando que este fármaco pode, isoladamente, produzir anestesia. Esta propriedade foi demonstrada experimentalmente em estudos feitos com animais, onde a dexmedetomidina foi utilizada como agente anestésico isolado, obtendo-se bons resultados (Hayashi & Maze, 1993). A dexmedetomidina, como outros agentes α_2 -agonistas, causam depressão respiratória praticamente nula, se os compararmos aos opióides, mesmo quando usada em grandes concentrações. Quando empregada no período pós-operatório, pode ainda reduzir a depressão respiratória que seria causada por doses maiores de opióides (Bagatini et al., 2002).

Em contraste com a clonidina, a dexmedetomidina é um agonista puro, com propriedades farmacocinéticas mais previsíveis, como meia-vida de distribuição ($t_{1/2\alpha}$) de aproximadamente seis minutos, contra dez minutos da clonidina, e meia-vida de eliminação ($t_{1/2\beta}$) de duas horas, enquanto a da clonidina é de mais de oito horas (Kamibayashi & Maze, 2000; Paris & Tonner, 2005). Apresenta elevada ligação protéica (94%) à albumina e α_1 -licoproteínas, volume de distribuição no estado de equilíbrio de $1,33 \text{ L.kg}^{-1}$ e depuração de $0,495 \text{ L.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Após extenso metabolismo hepático, a dexmedetomidina é eliminada, após metilação e glicuronidação, principalmente pelos rins (95%) (Dick et al., 1993; Bhana et al., 2000). Considerando que o nível plasmático terapêutico da droga situa-se entre $0,5$ a 1 ng.mL^{-1} , os parâmetros farmacocinéticos desta faixa são melhor descritos em modelo tri-compartimental. A meia-vida contexto dependente relacionada ao tempo de infusão é cerca de 4 minutos após 10 minutos de infusão contínua e de 250 minutos após 8 horas de infusão (Alves et al., 2000). Em pacientes adultos, a administração da dexmedetomidina é geralmente iniciada com a infusão de $1 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}$ durante 10 min, seguindo-se uma infusão contínua de manutenção entre $0,2$ a $0,7 \text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ (Bagatini et al, 2002). Vilo et al., em 2008, avaliaram a farmacocinética da dexmedetomidina em dois grupos de crianças divididas segundo a idade (menores de 2 anos e entre 2 e 11 anos). Segundo os autores, após a

administração de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ durante 5 minutos, não houve diferença entre os valores de *clearance* plasmático do agente entre os grupos. No entanto, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi maior nas crianças com menos de dois anos, o que sugere a necessidade de maior dose inicial da dexmedetomidina nesse grupo de crianças para que determinado nível plasmático seja obtido. Como a meia-vida de eliminação não depende da idade das crianças avaliadas, os autores sugerem que a taxa de manutenção empregada pode ser a mesma entre crianças menores ou maiores de dois anos.

1.2 *Dexmedetomidina no controle da agitação no despertar de crianças anestesiadas*

Ibacache et al., em 2004, avaliaram a eficácia da dexmedetomidina para a prevenção da agitação pós-operatória induzida pelo sevoflurano em crianças submetidas à herniorrafia inguinal, orquidopexia ou postectomia sob anestesia geral associada ao bloqueio caudal. Segundo os autores, a administração de $0,30 \mu\text{g.kg}^{-1}$, em dose única, após a indução da anestesia, diminuiu significativamente a incidência de agitação ao despertar. Guler et al. (2005) observaram o mesmo efeito após a administração da dexmedetomidina na dose de $0,50 \mu\text{g.kg}^{-1}$ em dose única, 5 minutos antes do fim do procedimento cirúrgico (adenoamigdalectomia). Segundo Shukry et al. (2005) a dexmedetomidina, administrada de forma contínua ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$), diminuiu significativamente a incidência da agitação após amigdalectomia em crianças anestesiadas com sevoflurano. Isik et al. (2006) observaram, após a realização de procedimentos sob anestesia com sevoflurano em que não houve estímulo doloroso (ressonância magnética), que a incidência de agitação foi de 4,8% em pacientes que receberam a dexmedetomidina, na dose de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ por via endovenosa, contra 47,6% no grupo placebo. Segundo os autores, a dexmedetomidina não resultou em aumento do tempo de despertar ou da incidência de repercussões hemodinâmicas intra-operatórias.

2 OBJETIVOS

O estudo teve por objetivos testar as seguintes hipóteses:

- A. A incidência de agitação é maior em crianças anestesiadas com sevoflurano quando comparada ao isoflurano, segundo a escala PAED aplicada na SRPA.
- B. A administração da dexmedetomidina antes do fim da anestesia reduz a incidência de agitação relacionada à administração dos agentes anestésicos inalatórios utilizados no presente estudo.
- C. Para as crianças que apresentaram agitação na SRPA, a administração da dexmedetomidina é capaz de tratar tal complicação

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Após a aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e obtido o consentimento por escrito dos responsáveis, realizou-se ensaio clínico, comparativo, randomizado, duplo cego e controlado. Foram estudadas 140 crianças, com idade entre 2 e 12 anos, classificação do estado físico segundo a Associação Americana de Anestesiologistas (ASA) I e II, submetidas à amigdalectomia, associada ou não à adenoidectomia, sob anestesia geral. Os critérios de exclusão dos pacientes foram: idade inferior a 2 anos ou superior a 12 anos; estado físico ASA III, IV e V; não autorização dos pais ou responsáveis; uso crônico de qualquer analgésico ou sedativo e a presença de reação adversa prévia aos agentes empregados no estudo. Os pacientes não receberam medicação pré-anestésica.

3.1 Grupos estudados e cálculo amostral

As crianças foram distribuídas, de forma aleatória, em quatro grupos de estudo de acordo com o anestésico inalatório empregado para a manutenção da anestesia e pela administração ou não da dexmedetomidina no final da cirurgia:

Grupo S (Sevoflurano) (n=35) – Crianças anestesiadas com sevoflurano. Administração de 10 mL de solução fisiológica, durante 5 minutos, no final da cirurgia.

Grupo SD (Sevoflurano e dexmedetomidina) (n=35) - Crianças anestesiadas com sevoflurano. Administração de dexmedetomidina na dose de 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, diluída em 10 mL de solução fisiológica, durante 5 minutos, no final da cirurgia.

Grupo I (Isoflurano) (n=35) - Crianças anestesiadas com isoflurano. Administração de 10 mL de solução fisiológica, durante 5 minutos, no final da cirurgia.

Grupo ID (Isoflurano e dexmedetomidina) (n=35) - Crianças anestesiadas com isoflurano. Administração de dexmedetomidina na dose de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, diluída em 10 mL de solução fisiológica, durante 5 minutos, no final da cirurgia.

O sorteio do grupo foi realizado por envelope fechado e a preparação da solução a ser administrada antes do fim da cirurgia realizada por enfermeira que não participou do ato anestésico-cirúrgico do paciente. A avaliação da agitação foi realizada na SRPA por médicos residentes do programa de anestesiologia sob a supervisão de um anesthesiologista responsável pelo setor. Os dados obtidos após a alta da SRPA foram coletados por contato telefônico no dia seguinte. Nenhum avaliador, na sala de cirurgia ou na SRPA, conhecia o grupo a que pertenciam as crianças estudadas.

3.2 Sequência do estudo

- Monitorização com cardioscópio (DII), para a determinação do ritmo e da frequência cardíaca, pressão arterial não-invasiva e oximetria de pulso, para a determinação da saturação periférica da hemoglobina.
- Adaptação de máscara facial com mistura de $\text{O}_2/\text{N}_2\text{O}$ a 50% e sevoflurano (para todos os grupos) com aumento da concentração inspirada de 3% até 6% e utilização da capnometria e da capnografia para a determinação da pressão expirada de CO_2 e sua curva correspondente.
- Venóclise em membro superior direito ou esquerdo, seguido por administração de Ringer lactato na velocidade de infusão de $5 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ para a manutenção da hidratação perioperatória e reposição das perdas insensíveis.
- Redução da concentração do sevoflurano para 2% e administração de oxigênio a 100%.
- Indução da anestesia com propofol ($3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corporal), alfentanil ($50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de peso corporal) e bloqueador neuromuscular de acordo com a decisão do anesthesiologista responsável pelo paciente.
- Intubação orotraqueal e conexão da sonda ao ventilador Primus (Dräger – Lübeck, Alemanha), que possui circuito circular com cal sodada como absorvedor de CO_2 ,

com fluxo de gás fresco de 2 L.min⁻¹ em mistura de N₂O/O₂ a 50% com o anestésico inalatório correspondente ao grupo sorteado.

- A frequência cardíaca e a pressão arterial foram mantidas entre 80 a 120% dos valores iniciais por meio do aumento ou da redução da concentração administrada do anestésico inalatório.
- Trinta minutos antes do fim do procedimento cirúrgico, foram administrados tramadol (1 mg.kg⁻¹) e dipirona (30 mg.kg⁻¹) para a prevenção da dor pós-operatória.
- Vinte minutos antes do fim do procedimento cirúrgico, foi administrada ondansetrona (0,1 mg.kg⁻¹), em 5 minutos, para a prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios.
- Dez minutos antes do fim do procedimento cirúrgico, os pacientes dos grupos GS e GI receberam 10 mL de solução fisiológica, enquanto as crianças dos grupos GSD e GID receberam dexmedetomidina (0,5 µg.kg⁻¹) diluída em 10 ml de solução fisiológica. As soluções foram administradas por um período de 5 minutos;
- Ao final da cirurgia o anestésico inalatório foi descontinuado e o fluxo de gás fresco (2 L.min⁻¹) foi mantido com O₂.
- As crianças foram extubadas após a recuperação da consciência (abertura ocular após a estimulação verbal e pupilas centradas).
- As crianças foram encaminhadas para a sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) onde foram acomodadas no leito e monitorizadas com oximetria de pulso, ECG e PA não invasiva.
- Para as crianças que apresentassem dor (escala de Cheops ou de faces ≥ 4) foi administrado tramadol na dose de 1 mg.kg⁻¹ por via venosa.
- A entrada do familiar responsável foi permitida.
- Para as crianças que apresentassem agitação (escore PAED > 10 e escala de dor < 4) seria administrada dexmedetomidina na dose de 0,2 µg.kg⁻¹ diluída em SF.

3.3 *Análise estatística*

O cálculo da amostra se baseou em uma estimativa de que a incidência de agitação no grupo anestesiado com sevoflurano seria de aproximadamente 30%. Calculou-se que 35 pacientes seriam requeridos em cada grupo para se detectar diminuição de 20% na incidência de agitação, para erro tipo I de 0,05 e erro tipo II de 0,20, com poder igual a 0,80.

Para as variáveis quantitativas de caracterização dos grupos, os resultados foram expressos pela média e pelo desvio-padrão e para a comparação das mesmas foi utilizada a análise de perfil. Para a variável referente aos escores de sedação, os valores foram expressos pela mediana, 1º e 3º quartis e foram utilizados os testes de Friedman e de Kruskal-Wallis. Para as variáveis qualitativas os resultados foram expressos através de porcentagem e comparados através do teste do Qui-quadrado.

Valores de p menores do que 0,05 foram considerados significativos.

3.4 *Atributos estudados*

Para atender às finalidades do estudo, os atributos foram classificados em dois grupos.

3.4.1 Atributos para o controle do estudo

- Idade (anos)
- Sexo
- Estado físico (ASA)
- Duração da cirurgia (minutos)
- Duração da anestesia (minutos)
- Tempo de permanência na SRPA (minutos)
- Tempo entre a administração da solução e a extubação (dexmedetomidina ou solução fisiológica) (minutos)
- Crianças descurarizadas (%)

- Concentração expirada do anestésico inalatório (%)
- Saturação de pulso de oxigênio (%)
- Glicemia (mg.dL⁻¹)
- Frequência cardíaca (bat.min⁻¹)
- Frequência respiratória (mov.min⁻¹)
- Pressão arterial diastólica (mmHg)
- Pressão arterial sistólica (mmHg)
- Pressão expiratória final de CO₂ (mmHg)

3.4.2 Atributos para atendimento das finalidades do estudo

- Agitação na indução (definida como a presença de movimentos involuntários, não coordenados, hipertonía muscular com ou sem necessidade de contenção. Não foi considerada agitação quando o fenômeno foi desencadeado por estímulos durante anestesia superficial).
- Agitação antes da extubação (definida como a presença de movimentos involuntários e necessidade de contenção no período entre o despertar da anestesia e a extubação).
- Vômito
- Vômito (entre a alta da SRPA e o contato telefônico no dia seguinte).
- Dor (entre a alta da SRPA e o contato telefônico no dia seguinte).

- Agitação

TABELA 1 - Escala de agitação no despertar (PAED SCALE)

Atitude	Escore	Frequência
	4	Nunca
1. Contactua com os olhos	3	Quase nunca
2. As ações são propositais	2	Às vezes
3. Alerta ao ambiente	1	Muito
	0	Extremamente
	0	Nunca
4. Desassossegada	1	Quase nunca
5. Inconsolável	2	Às vezes
	3	Muito
	4	Extremamente

- Dor

TABELA 2 - Escala de dor segundo Cheops (McGrath et al., 1985)

Crianças menores de 5 anos de idade (Cheops)		
Choro	Não	0
	Fraco, silencioso	2
	Histérico	3
Expressão facial	Sorrindo	0
	Tranquilo	1
	Crispado, tenso	2
Expressão verbal	Fala de outras coisas	0
	Não fala	1
	Queixa de dor	2
Tronco	Relaxado, posição neutra	0
	Movimento de incômodo	2
	Tenso, trêmulo, estremeamento	2
	Em pé ou mobilizado	2
Ferida	Nenhum gesto	0
	Protege, toca, segura	2
Pernas	Quieto, movimento leve	1
	Esperneia, tensa	2
	Em pé, mobilizada	2

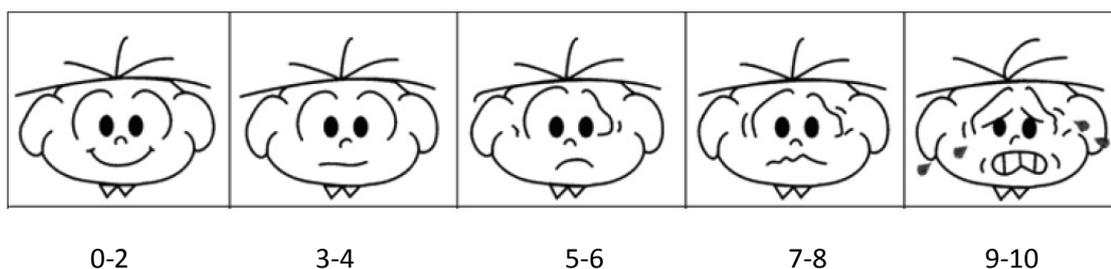


FIGURA 2 - Escala de Faces por Maurício de Souza (Viana et al., 2006)

- Sedação

0 = acordado, sem evidência clínica de sedação

1 = sonolento, responde ao chamado

2 = sonolento, não responde ao chamado, mas responde ao toque leve

3 = sedação intensa, responde, a estímulo doloroso

3.5 Momentos estudados

3.5.1 Durante a anestesia

Para os parâmetros FC, FR, PAS, PAD e SpO₂, foram considerados os momentos:

- Abertura dos olhos, extubação e encaminhamento para a SRPA.

Para os parâmetros P_{ET}CO₂ e concentração expirada do anestésico, foram considerados os momentos:

- Abertura dos olhos, extubação

Para o parâmetro dosagem da glicemia, foram considerados os momentos:

- Indução, trinta minutos após a intubação e na SRPA.

3.5.2 Na SRPA

Para o parâmetro agitação, foram considerados os momentos:

- Chegada na SRPA (desde que o escore de sedação fosse igual a zero ou 1 e após o tratamento da dor, quando indicado) e 15 minutos após a primeira aplicação da PAED.

Para os parâmetros FC, FR, SpO₂, presença de dor e sedação, foram considerados os momentos:

- Chegada à SRPA; presença do responsável; 15' após a chegada na SRPA e alta da SRPA.

Para a avaliação da presença de dor de forte intensidade ou de vômitos após a alta hospitalar, foi realizado contato telefônico no dia seguinte.

4 RESULTADOS

TABELA 3 - Sexo dos pacientes pertencentes aos grupos GS, GSD, GI E GID

SEXO	GRUPOS								TOTAL	
	GS		GSD		GI		GID		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
FEMININO	13	22,03	20	33,90	12	20,34	14	23,73	59	100,0
MASCULINO	22	27,16	15	18,52	23	28,40	21	25,93	81	100,0
TOTAL	35	25,0	35	25,0	35	25,0	35	25,0	140	100,0

$\chi^2 = 4,54$; $p = 0,209$

Comentário geral: os indivíduos foram distribuídos igualmente nos grupos quanto ao sexo.

TABELA 4 - Distribuição dos pacientes segundo o estado físico (ASA) e o grupo

Grupo	ASA				Total	
	1		2		n	%
	N	%	n	%		
GS	22	63,6	13	36,4	35	100,0
GSD	29	84,4	6	15,6	35	100,0
GI	26	75,8	9	24,2	35	100,0
GID	27	81,2	8	18,8	35	100,0

$\chi^2 = 4,49$; $p=0,21$

Comentário geral: os indivíduos foram distribuídos igualmente nos grupos quanto ao estado físico (ASA).

TABELA 5 - Média e desvio-padrão referentes às variáveis (idade, em anos e tempo na SRPA, duração da cirurgia e da anestesia, tempo entre a administração da solução e a extubação, em minutos) segundo grupo

	Grupo				Valor de p
	GS	GSD	GI	GID	
Idade	8,0 ± 3,0	7,8 ± 3,0	8,1 ± 2,8	8,9 ± 3,3	0,49
Tempo na SRPA	68,2 ± 11,7 b	79,1 ± 13,5 ab	74,8 ± 13,6 ab	80,5 ± 17,8 a	0,016
Duração da cirurgia	44,9 ± 27,1	44,5 ± 22,8	54,7 ± 32,5	54,0 ± 38,7	0,55
Duração da anestesia	79,0 ± 31,1	79,4 ± 23,0	86,7 ± 35,0	86,5 ± 43,9	0,80
Tempo entre a administração da solução e a extubação	29,1 ± 10,6	28,2 ± 8,7	27,8 ± 8,8	31,9 ± 9,5	0,43

Letras minúsculas comparam médias entre grupos.

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (Análise de variância seguida do método de Tukey)

Comentário geral: os indivíduos foram distribuídos igualmente nos grupos quanto à idade. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis: duração da cirurgia, duração da anestesia e tempo entre a administração da solução e a extubação. No que diz respeito ao tempo de permanência na SRPA, o grupo de crianças anestesiadas com isoflurano e que receberam a dexmedetomidina (GID) permaneceu no setor durante um tempo significativamente maior que o grupo cujas crianças foram anestesiadas com sevoflurano e que não receberam dexmedetomidina (GS).

TABELA 6 - Distribuição das frequências absolutas e relativas dos pacientes segundo o grupo e os resultados positivos para as variáveis obtidas na sala de cirurgia e na SRPA

Variável	Grupo								Valor de p
	GS		GSD		GI		GID		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Agitação na indução	9	25,7	8	22,8	9	25,7	4	11,4	0,41
Descurarização	8	22,8	4	11,4	8	22,8	8	22,8	0,54
Agitação antes da extubação	10	28,6	4	11,8	7	20,0	7	20,0	0,36
Vômito	4	11,4	1	2,9	1	2,9	1	2,9	0,26

Teste do Qui-quadrado

Comentário geral: não houve diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis: agitação na indução, agitação antes da extubação, descurarização e vômito.

TABELA 7 - Distribuição das frequências absolutas e relativas dos pacientes segundo o grupo e os resultados positivos para as variáveis obtidas, dor e vômito, após alta da SRPA

Variável	Grupo								Valor de p
	GS		GSD		GI		GID		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dor	12 (n=25)	48,0	18 (n=29)	62,1	14 (n=27)	51,8	14 (n=22)	63,6	0,62
Vômito	6 (n=25)	24,0	7 (n=27)	25,9	8 (n=27)	29,6	5 (n=21)	23,8	0,96

Teste do Qui-quadrado

Comentário geral: não houve diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis, dor de forte intensidade e vômito, 24 horas após a cirurgia. Houve variação no número de pacientes por grupo, para os parâmetros avaliados, pois não foi possível o contato telefônico com todos os responsáveis pelas crianças, no dia seguinte à cirurgia.

TABELA 8 - Média e desvio-padrão referentes à concentração expirada do anestésico inalatório segundo o momento (abertura ocular e extubação) e o grupo

Grupo	Momento	
	Abertura dos olhos	Extubação
GS	0,4 ± 0,2 a A	0,3 ± 0,2 b A
GSD	0,3 ± 0,2 a B	0,2 ± 0,1 b AB
GI	0,2 ± 0,2 a C	0,1 ± 0,1 a B
GID	0,2 ± 0,2 a C	0,1 ± 0,2 a B

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo
 Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento
 Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p < 0,0001$), momento ($p < 0,0001$) e interação momento x grupo ($p = 0,008$). No entanto, o significado clínico das diferenças observadas não pode ser considerado relevante.

TABELA 9 - Média e desvio-padrão referente à P_{ETCO_2} segundo momento (abertura ocular e extubação) e o grupo

Grupo	Momento	
	Abertura ocular	Extubação
GS	43,1 ± 5,3	44,6 ± 5,2
GSD	41,4 ± 5,7	44,3 ± 4,5
GI	43,9 ± 5,2	43,8 ± 5,6
GID	43,6 ± 4,9	44,2 ± 3,8

Análise de perfil (p=0,91)

Comentário geral: não houve efeito de grupo (0,91), nem de momento (p=0,07) e nem da interação momento x grupo (p=0,22).

TABELA 10 - Média e desvio-padrão referente à SpO_2 segundo momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo

Grupo	Momento		
	Abertura ocular	Extubação	Encaminhamento p/SRPA
GS	98±1	98±1	98±1
GSD	98±1	98±1	98±1
GI	98±1	98±1	98±1
GID	98±1	98±1	98±1

Análise de perfil (p=0,39)

Comentário geral: não houve efeito de grupo (0,39), de momento (p=0,07) e da interação momento x grupo (p=0,49).

TABELA 11 - Média e desvio-padrão referente à FR, em movimentos por minuto, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo

Grupo	Momento		
	Abertura ocular	Extubação	Encaminhamento p/a SRPA
GS	17 ± 4 B	17 ± 3 B	17 ± 3 B
GSD	19 ± 3 A	20 ± 2 A	20 ± 6 A
GI	15 ± 3 B	16 ± 4 B	17 ± 4 B
GID	16 ± 4 B	17 ± 4 B	16 ± 4 B

Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento
Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p=0,04$), mas não houve de momento ($p=0,29$) ou interação momento x grupo ($p=0,88$). As diferenças observadas, no entanto, não são clinicamente significativas.

TABELA 12 - Média e desvio-padrão referente à PAD, em mmHg, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo

	Momento		
	Abertura ocular	Extubação	Encaminhamento p/ a SRPA
GS	65±16 A	69±16 A	83±19 A
GSD	57±14 A	64±15 A	65±14 AB
GI	58±14 A	63±16 A	63±16 AB
GID	55±15 A	57±16 A	58±15 B

Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento.

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil).

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p=0,03$), mas não de momento ($p=0,11$) ou da interação momento x grupo ($p=0,80$). Em relação à PAD no momento do encaminhamento para a SRPA, os valores médios observados no grupo GID foram significativamente menores que no grupo GS.

TABELA 13 - Média e desvio-padrão referente à PAS, em mmHg, segundo momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo

	Momento		
	Abertura ocular	Extubação	Encaminhamento p/a SRPA
GS	115 ± 16 a A	119 ± 14 a A	116 ± 11 a A
GSD	103 ± 15 b B	115 ± 16 a A	113 ± 17 a AB
GI	110 ± 17 b AB	117 ± 20 ab A	119 ± 22 a A
GID	104 ± 15 a B	111 ± 18 a A	108 ± 15 a B

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo

Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p < 0,03$), momento ($p < 0,0001$) e interação momento x grupo ($p=0,008$). Para o momento “abertura ocular”, a média dos valores da PAS foi significativamente menor nos grupos GSD e GID quando comparada à observada no grupo GS. Quando se considerou o momento “encaminhamento para a SRPA”, a PAS foi significativamente menor no grupo GID quando comparada aos valores médios nos grupos GS e GI. Para o grupo GSD, a PAS foi significativamente menor no momento da abertura ocular, enquanto no grupo GI a PAS foi significativamente maior no momento do encaminhamento para a SRPA.

TABELA 14 - Média e desvio-padrão referente à FC, em batimentos por minuto, segundo o momento (abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) e o grupo

	Momento		
	Abertura ocular	Extubação	Encaminhamento para a SRPA
GS	114 ± 21 b A	124 ± 19 a A	113 ± 24 b A
GSD	102 ± 18 a C	109 ± 17 a C	102 ± 19 a BC
GI	111 ± 24 a B	115 ± 23 a B	111 ± 24 a AB
GID	98 ± 16 a C	103 ± 16 a C	98 ± 16 a C

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo

Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p=0,0002$) e de momento ($p<0,0001$), mas não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,72$). Para os momentos “abertura ocular”, “extubação” e “encaminhamento para a SRPA”, a FC foi significativamente menor nos grupos GSD e GID. Para o grupo GS, a FC foi significativamente maior no momento da extubação.

TABELA 15 - Média e desvio-padrão referente à SpO₂ segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo

Grupo	Momento			
	Chegada na SRPA	Presença dos pais	15'	Alta da SRPA
GS	97 ± 2 a	97 ± 2 a	97 ± 2 a	96 ± 1 a
GSD	97 ± 2 a	97 ± 2 a	97 ± 2 a	96 ± 2 b
GI	97 ± 2 a	97 ± 2 a	97 ± 2 a	96 ± 1 b
GID	98 ± 1 a	97 ± 2 ab	97 ± 2 ab	96 ± 1 b

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: não houve efeito de grupo ($p=0,59$), mas houve de momento ($p<0,0001$). Não houve efeito interação momento x grupo ($p=0,23$).

TABELA 16 - Média e desvio padrão referente à FR, em movimentos por minuto, segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo

Grupo	Momento			
	Chegada na SRPA	Presença dos pais	15'	Alta da SRPA
GS	19 ± 4 a	19 ± 4 a	18 ± 4 a	18 ± 4 a
GSD	19 ± 5 a	20 ± 6 a	19 ± 4 a	19 ± 3 a
GI	23 ± 6 a	20 ± 5 a	20 ± 5 a	17 ± 4 b
GID	20 ± 8 a	21 ± 8 a	18 ± 5 a	18 ± 4 a

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo
Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: não houve efeito de grupo ($p=0,15$), mas houve de momento ($p < 0,0001$) e da interação momento x grupo ($p=0,01$). Para o GI, a FR foi significativamente menor no momento da alta da SRPA.

TABELA 17 - Média e desvio-padrão referentes à FC, em batimentos por minuto, na SRPA segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e na alta da SRPA) e o grupo

	Momento			
	Chegada na SRPA	Presença dos pais	15'	Alta da SRPA
GS	114±26 A	108±24 A	105±23 A	101±18 A
GSD	103±26 BC	106±20 A	98±22 AB	96±18 A
GI	110±20 AB	106±23 A	104±21 AB	98±15 A
GID	97±27 C	101±24 A	97±28 B	95±17 A

Letras maiúsculas comparam médias de grupo em cada momento

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil).

Comentário geral: houve efeito de grupo ($p < 0,0001$), mas não de momento ($p < 0,30$). Não houve efeito da interação momento x grupo ($p = 0,80$). Para o momento “chegada na SRPA”, a FC foi significativamente menor nos grupos GSD e GID. Após 15 minutos na SRPA, a FC foi significativamente menor no grupo GID.

TABELA 18 - Média e desvio-padrão referentes à glicemia, em mg.dL⁻¹ segundo o momento (indução da anestesia, 30 minutos após a intubação e na chegada na SRPA) e o grupo

Grupo	Momento		
	Indução	30 min após a intubação	SRPA
GS	81 ± 17 b	94 ± 23 ab	103 ± 24 a
GSD	84 ± 19 b	99 ± 17 ab	105 ± 27 a
GI	88 ± 24 b	104 ± 17 a	111 ± 25 a
GID	86 ± 23 b	104 ± 25 a	110 ± 21 a

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: não houve efeito de grupo ($p=0,29$), mas houve de momento ($p<0,0001$). Não houve efeito interação momento x grupo ($p=0,71$). Os valores médios da glicemia, para todos os grupos, foram significativamente maiores no momento “SRPA” quando comparados ao momento “indução”. Quando se considerou a glicemia 30 minutos após a intubação, observaram-se valores significativamente maiores nos grupos GI e GID em relação ao momento da indução.

TABELA 19 - Média e desvio-padrão referentes aos escores de agitação segundo o momento (despertar na SRPA e 15 minutos após o despertar) e o grupo

Grupo	Momento	
	SRPA	15'
GS	4,5±3,1a	3,3±2,9b
GSD	5,1±2,7a	4,6±2,5a
GI	5,3±2,5a	4,3±2,5b
GID	4,5±3,0a	3,7±3,0a

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo
Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil)

Comentário geral: não houve efeito de grupo ($p=0,32$), mas houve de momento ($p<0,0001$). Não houve efeito interação momento x grupo ($p=0,42$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos escores de agitação.

TABELA 20 - Média e desvio-padrão referentes ao escore de dor segundo o momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e alta da SRPA) e o grupo

Grupo	Momento			
	Chegada na SRPA	Presença dos pais	15'	Alta da SRPA
GS	3,4 ± 2,8 a	3,2 ± 2,6 a	2,9 ± 2,3 a	1,3 ± 1,2 b
GSD	3,3 ± 3,5 a	3,2 ± 3,4 ab	2,4 ± 2,6 ab	1,2 ± 1,5 b
GI	3,0 ± 2,8 a	2,7 ± 2,4 a	2,0 ± 2,5 ab	1,0 ± 1,3 b
GID	2,5 ± 3,4 a	2,5 ± 3,0 a	2,2 ± 2,8 ab	0,8 ± 1,1 b

Letras minúsculas comparam médias de momento em cada grupo
Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (análise de perfil).

Comentário geral: não houve efeito de grupo ($p=0,62$), mas houve de momento ($p<0,0001$). Não houve efeito interação momento x grupo ($p=0,99$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos escores de dor

TABELA 21 - Número de crianças com escore de dor >4, segundo o grupo

Grupo	Escore
GS	14 (40,0%)
GI	13 (37,1%)
GSD	13 (37,1%)
GID	11(31,4%)

Teste do Qui-quadrado ($p = 0,94$)

Comentário geral: não houve diferença entre os grupos em relação ao número de crianças que apresentaram, em algum momento na SRPA, escore para dor maior que 4.

TABELA 22 - Mediana, 1º e 3º quartis referentes ao escore de sedação segundo momento (chegada na SRPA, na presença dos pais, 15 minutos após a chegada e alta da SRPA) e o grupo

Grupo	Momento			
	Chegada	Presença dos Pais	15'	Alta
GS	1[0,1]a C	1[0,1]a A	0[0,1]ab C	0[0,0]b A
GSD	1[1,3]a A	1[0,2]a A	1[0,1]ab B	0[0,0]b A
GI	1[1,1]a B	1[0,1]a A	1[0,1]ab B	0[0,0]b A
GID	1[1,3]a A	1[0,2]a A	1[1,2]a A	0[0,0]b A

Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo

Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento

Médias seguidas de pelo menos uma letra em comum não diferem estatisticamente (teste de Friedman e de Kruskal-Wallis)

Comentário geral: houve efeito de grupo e de momento ($p < 0,05$). Nos grupos em que a dexmedetomidina (GSD e GID) foi administrada, os valores de escore para sedação foram significativamente maiores na chegada à SRPA e 15 minutos após.

TABELA 23 - Número de crianças que apresentaram escore igual a 2 ou 3, segundo a escala de sedação adotada no estudo

Grupo	Escore
GS	3 (7,9%)
GI	7 (16,7%)
GSD	13 (27,1%)
GID	15 (30,0%)

Teste do Qui-quadrado ($p < 0,05$)

Comentário geral: o número de crianças que apresentaram escore igual a 2 ou 3 foi significativamente maior nos grupos em que a dexmedetomidina (GSD e GID) foi administrada. Entre as crianças que não receberam o agente α_2 -agonista (GS e GI), a presença de sedação com valor igual a 2 ou 3, segundo o escore adotado, foi significativamente maior no grupo em que se empregou o isoflurano.

5 DISCUSSÃO

A presença da agitação após o despertar da anestesia em crianças tem sido descrita por vários autores, principalmente quando anestésicos inalatórios como o sevoflurano são empregados. No entanto, quando se avalia a literatura, observa-se uma grande variabilidade na prevalência, resultado do emprego de escalas de mensuração e definições diferenciadas e da presença de inúmeros fatores de risco para a ocorrência dessa complicação. Ainda não há evidências suficientes para afirmar que a incidência de agitação em crianças anestesiadas com sevoflurano seja maior que a causada pelo isoflurano ou se a dexmedetomidina é capaz de reduzir a ocorrência de tal complicação. No presente estudo, não foram observados casos de agitação nas crianças submetidas à amigdalectomia, sob anestesia inalatória com sevoflurano ou com isoflurano, segundo a escala de avaliação PAED aplicada na SRPA. O emprego da dexmedetomidina não reduziu os escores referentes a essa complicação.

5.1. Validação da metodologia

Diversos autores têm avaliado a ocorrência da agitação ao despertar da anestesia em crianças, mas os resultados têm mostrado grande variabilidade (Bong & Ng, 2009). As prováveis explicações para as diferenças observadas incluem, entre outras causas: a presença ou a ausência dos pais durante o despertar da anestesia, o estresse durante a indução, o temperamento da criança, o emprego da medicação pré-anestésica, o tipo de cirurgia, a presença ou não da dor pós-operatória ou a técnica anestésica empregada. Além disso, escalas de mensuração não validadas e sem confiabilidade garantida têm sido empregadas, o que dificulta a comparação entre os trabalhos publicados (Aouad & Nasr, 2005).

A amigdalectomia, associada ou não à adenoidectomia, foi escolhida como procedimento cirúrgico pela frequência com que é realizada e pela associação, supostamente mais comum, com a agitação após o despertar da anestesia. Segundo Voepel-Lewis et al. (2003), cirurgias otorrinolaringológicas poderiam ser consideradas

como um fator de risco independente para a ocorrência dessa complicação. O motivo ainda é desconhecido, mas especula-se que seja resultado da sensação de “sufocação” após a cirurgia ou pela maior incidência de náuseas e vômitos induzidos por esse tipo de procedimento (Guler et al., 2005).

No presente estudo foi realizado um ensaio clínico, comparativo, randomizado, duplo cego e controlado. Cento e quarenta crianças participaram do estudo. O sorteio do grupo realizado por envelope fechado e a preparação da solução administrada antes do fim da cirurgia foram realizados por enfermeira que não participou do ato anestésico-cirúrgico do paciente. O anestesiológista responsável pela anestesia foi informado apenas se o agente inalatório empregado para a manutenção da anestesia seria o sevoflurano ou o isoflurano, mas não sobre qual grupo pertenceria a criança, pois, após o sorteio, todas as informações referentes à seleção dos pacientes foram armazenadas em envelopes individuais que foram abertos somente após o fim do estudo. Nenhuma criança recebeu medicação pré-anestésica, pois a influência do midazolam na ocorrência de agitação pós-operatória ainda é controversa. Segundo Lapin et al. (1999) esse benzodiazepínico aumenta a incidência dessa complicação enquanto, para Cole et al. (2002), a ação é inversa.

A avaliação da agitação foi realizada na SRPA pela aplicação da escala PAED por médicos residentes do programa de anestesiologia sob a supervisão de um anestesiológista presente em todos os casos estudados. Nenhum avaliador, na sala de cirurgia ou na SRPA, conhecia o grupo a que pertenciam as crianças. A escala foi aplicada apenas quando o escore para a sedação era igual a zero ou um (zero = acordado, sem evidência clínica de sedação ou um = sonolento, responde ao chamado). Apesar do elevado grau de subjetividade da escala proposta por Sikich & Lerman (2004), trata-se de um instrumento validado e que demonstrou possuir confiabilidade quando aplicada por diferentes observadores. Ainda assim, deve-se registrar que muitos dos médicos que aplicaram a escala PAED na SRPA, durante a realização do presente estudo, se queixaram da dificuldade de interpretação de alguns parâmetros. Assim como Bong & Ng (2009), que avaliaram a agitação de crianças asiáticas através da escala PAED, notou-se que o avaliador, ao seguir alguns dos itens listados na tabela, pode considerar como agitada uma criança que mantém atitudes propositais. Por exemplo: uma criança completamente alerta e com movimentos propositais (nenhum ponto), pode se

encontrar totalmente desassossegada e inconsolável (4 pontos cada) e se negar a manter contato visual com o avaliador (4 pontos). Apesar do comportamento citado não se enquadrar na definição de agitação e delírio ao despertar, a criança receberia 12 pontos. Diferenças na interpretação dos dados, como a citada anteriormente, podem ser consideradas como uma possibilidade de viés.

Crianças inquietas após a chegada na SRPA foram submetidas à avaliação para a verificação da presença de dor como causa para o comportamento. Foram aplicadas as escalas de Cheops, para crianças menores de 5 anos, e a de faces, para crianças com idade igual ou superior. Para os casos em que a pontuação obtida foi considerada maior do que 4, administrou-se o tramadol com o objetivo de excluir a dor como causa da agitação. Somente após o tratamento com o opióide, para os casos indicados, foi permitida a presença dos pais ou dos responsáveis. O papel exato da dor na etiologia da agitação ao despertar permanece desconhecido. Alguns autores acreditam que a analgesia adequada reduz a incidência dessa complicação (Aouad et al., 2005b), enquanto outros têm demonstrado que a agitação ocorre mesmo após procedimentos em que não há potencial para a dor (Cravero et al., 2000a; Cravero et al., 2000b). Ainda assim, parece ser um consenso afirmar que, a dor, quando presente, deve ser considerada como um dos principais fatores contribuintes para a ocorrência da agitação após anestesia em crianças e deve ser sempre tratada (Manworren et al., 2004).

Para evitar que a presença dos pais ou dos responsáveis representasse um fator diferencial na incidência de agitação entre as crianças estudadas, foi permitida a presença destes na SRPA. Segundo Aouad et al. (2005b), que avaliaram a ocorrência de agitação em crianças submetidas ao bloqueio caudal associado à anestesia com sevoflurano para realização de herniorrafia inguinal, a baixa incidência dessa complicação foi atribuída a presença dos pais no momento do despertar e à ausência de dor, efeito também relatado por outros autores (Demirbilek et al., 2004; Weldon et al., 2004). Entretanto, para Burke et al. (2009), a agitação parece refletir primariamente um processo parcialmente consciente, no qual a presença dos pais não tem impacto significativo no comportamento da criança na SRPA.

Outros possíveis fatores que poderiam influenciar a incidência de agitação foram avaliados: agitação durante a indução da anestesia, porcentagem de crianças descurarizadas, agitação antes da extubação, concentração expirada do anestésico

inalatório no momento da abertura ocular e da extubação, tempo decorrido entre a administração da solução (soro fisiológico ou dexmedetomidina) e a extubação, duração da cirurgia e da anestesia. A glicemia foi avaliada após a indução da anestesia e em dois momentos do pós-operatório para avaliar a presença de hipoglicemia induzida pelo jejum prolongado, o que poderia representar um fator contribuinte para a agitação. Não houve influência dessas variáveis na incidência de agitação.

5.1.1. Dexmedetomidina

Diversos autores observaram os efeitos da dexmedetomidina na incidência de agitação ao despertar da anestesia, principalmente quando o agente empregado foi o sevoflurano. No presente estudo, a dose ($0,50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) administrada de dexmedetomidina foi baseada em estudo prévio realizado por Guler et al. (2005) que empregaram o mesmo agente em dose única, 5 minutos antes do fim do procedimento cirúrgico (adenoamigadalectomia). Com o objetivo de avaliar outros efeitos da dexmedetomidina nas crianças que receberam tal agente (além da suposta redução na incidência de agitação), foram pesquisados: o tempo entre a administração da solução e a extubação, tempo de permanência na SRPA, variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD, e FC), frequência respiratória, sedação e a incidência de vômito no pós-operatório.

5.2. Validação dos resultados

Após a análise estatística, observou-se que os grupos foram homogêneos em relação ao sexo (Tabela 3), estado físico (Tabela 4) e à idade (Tabela 5). A incidência de agitação ao despertar da anestesia tem sido descrita como mais frequente nas crianças pré-escolares, entre 2 e 6 anos. No presente estudo, a idade média nos diferentes grupos foi de aproximadamente 8 anos, o que deve ser considerado para a análise sobre a incidência dessa complicação. Foram incluídas crianças em idade escolar, pois no serviço onde foi realizada a pesquisa, a indicação cirúrgica para amigdalectomia dificilmente ocorre antes dos 4 anos de idade e a adenoidectomia, quando realizada de forma isolada, mais comum entre crianças menores, não foi incluída no estudo. Apesar de menos frequentes, deve-se considerar que a agitação também ocorre nas crianças em idade

escolar. De qualquer forma, a proporção de crianças pré-escolares e escolares foi semelhante entre os grupos avaliados. Apesar da escala PAED, proposta por Sikich et al. (2004) ter sido validada para crianças em idade pré-escolar, Bong & Ng (2009) a aplicaram em estudo sobre a agitação após anestesia com sevoflurano em pacientes com idade entre 2 e 12 anos e a validaram como instrumento para a determinação da presença dessa complicação em crianças com idade escolar.

Nenhuma criança recebeu medicação pré-anestésica. O midazolam, agente mais comumente empregado para esse fim, reduz o nível de ansiedade e facilita a separação entre os pais e a criança no momento que antecede a anestesia, mas a influência desse benzodiazepínico na incidência de agitação ainda é controversa. Segundo Lapin et al. (1999), o midazolam seria capaz de reduzir a incidência de agitação após a anestesia com o sevoflurano. No entanto, esse benefício não pôde ser demonstrado em outros estudos semelhantes (Kain et al., 1999; Arai et al., 2005). Para Cole et al. (2002), a administração do midazolam como medicação pré-anestésica aumentou a incidência de agitação durante o despertar da anestesia. Diante da controvérsia, para que os resultados do presente estudo não fossem influenciados pela administração desse agente, foi optado por não administrá-la. Não foi permitida a presença dos pais durante a indução da anestesia, pois tal conduta não representa uma rotina do serviço onde a pesquisa foi realizada. Não existe um consenso na literatura sobre o assunto. Em meta-análise realizada por Chundamala et al. (2009), na maior parte dos casos, a presença dos pais durante a indução da anestesia não reduziu o nível de ansiedade desses ou das crianças. No presente estudo, a incidência de agitação durante a indução da anestesia, definida como a presença de movimentos involuntários, não coordenados, hipertonia muscular com ou sem necessidade de contenção, foi a mesma entre os grupos avaliados. Em relação à duração da cirurgia ou da anestesia, não houve diferenças significativas entre os grupos estudados (Tabela 3).

5.2.1 Sevoflurano *versus* isoflurano

Embora o sevoflurano seja reconhecido como um dos agentes mais comumente associados com a agitação ao despertar da anestesia em crianças, quando comparado com o isoflurano, nota-se que os resultados são conflitantes. Segundo Bertone et al.

(2006), que avaliaram 128 crianças em idade pré-escolar submetidas a cirurgias infra-umbilicais, a incidência de agitação foi significativamente maior no grupo anestesiado com sevoflurano, enquanto Meyer et al. (2007), em estudo semelhante, não observaram diferença entre os grupos avaliados. Em ambas as pesquisas as escalas para a avaliação da agitação ao despertar não eram validadas e não apresentavam confiabilidade garantida.

No presente estudo, foi avaliada a incidência de agitação na SRPA em crianças anestesiadas com sevoflurano ou isoflurano, segundo a escala PAED, proposta e validada por Sikich et al. (2004), o que permitirá a melhor comparação entre os resultados obtidos por diferentes autores. A pontuação total para cada criança, segundo esse instrumento de avaliação, pode variar de zero a 20 pontos (Tabela 1), mas valores iguais ou acima de 10 devem ser considerados para a afirmação de que houve agitação (Sikich et al, 2005; Bong & Ng, 2009). Em estudo recente, Bajwa et al. (2010) observaram que o escore de 12 apresenta maior sensibilidade e especificidade para a determinação da presença de agitação ao despertar da anestesia.

Observou-se nesta pesquisa que nenhuma criança apresentou pontuação suficiente para que se pudesse confirmar a ocorrência de tal complicação. A associação entre os anestésicos inalatórios, especialmente o sevoflurano e o desflurano, com a agitação ao despertar da anestesia tem sido descrita por inúmeros autores, que relatam incidência entre 10 a 80% dos casos (Aouad et al., 2007). O isoflurano também pode ser considerado como um fator de risco independente para a ocorrência de agitação em crianças (Voepel-Lewis et al., 2003). O escore médio segundo a aplicação da escala PAED na SRPA variou de $3,3 \pm 2,9$ a $5,3 \pm 2,5$, sem diferença significativa entre os grupos em que se empregou isoflurano ou sevoflurano. Bong & Ng, (2009) empregaram a mesma escala para a avaliação dessa complicação em crianças asiáticas anestesiadas com sevoflurano e observaram que a incidência foi baixa (10%) quando comparada aos resultados observados em outros estudos semelhantes. Segundo os autores, a maior parte dos casos ocorreu nos dez primeiros minutos de recuperação da anestesia, observação semelhante à obtida por Cole et al. (2002) que avaliaram 260 crianças submetidas à anestesia com halotano ou isoflurano para a realização de cirurgia abdominal baixa.

Pode-se argumentar que inúmeras escalas de avaliação da agitação têm sido aplicadas, muitas delas não validadas, o que dificulta a comparação entre os trabalhos publicados. No entanto, mesmo quando se considera apenas os estudos que empregaram a escala PAED, a incidência de agitação em crianças anestesiadas com sevoflurano tem mostrado resultados variáveis. Para Aouad et al. (2007), houve agitação em 47% dos casos (PAED > 10), mas o estudo foi realizado em crianças submetidas a correção do estrabismo, o que poderia influenciar o resultado da avaliação da escala, principalmente no que diz respeito ao item “mantém contato com os olhos”. Abu-Shawan et al. (2008) observaram incidência de 27% dessa complicação, mesmo considerando como agitação os casos cujo escore foi maior que 16!

A razão para a ausência de agitação no presente estudo é incerto. Pode-se considerar que a faixa etária das crianças avaliadas foi maior quando comparada aos trabalhos realizados por Aouad et al. (2007) ou por Abu-Shawan et al. (2008), cujas amostras incluíram pacientes entre 2 a 7 anos de idade. A agitação tem sido considerada como mais frequente entre crianças pré-escolares (Aouad, 2005). Outro fator que deve ser considerado é a administração do alfentanil na indução da anestesia. Segundo Finkel et al. (2001), a administração de fentanil ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}$) por via nasal, melhorou de forma significativa as condições do despertar de crianças anestesiadas com sevoflurano para a realização de timpanotomia e colocação de tubo de ventilação e atribuíram o resultado ao efeito analgésico do opióide. No entanto, Cravero et al. (2003) administraram fentanil na dose de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$, por via venosa, em crianças submetidas à ressonância magnética sob anestesia com o mesmo agente inalatório e observaram resultado semelhante. Os autores concluíram que os efeitos foram independentes da ação analgésica promovida pelo opióide. No que diz respeito ao propofol, pode-se dizer que o agente foi empregado apenas na indução da anestesia e que, portanto, não deve ter influenciado na incidência de agitação ao despertar. Segundo Cohen et al. (2002), a administração do propofol no início da cirurgia não reduz a ocorrência de tal complicação.

Outro agente administrado durante a anestesia e que deve ser comentado é a ondansetrona. Empregado em todas as crianças que participaram do estudo, como forma de prevenção para a ocorrência do vômito pós-operatório, esse antagonista dos receptores 5-HT₃ tem sido indicado também como tratamento para os casos de delírio pós-cardiotomia em adultos (Bayindir et al., 2000). Embora não se saiba ainda o

mecanismo exato para a ação, Lankinen et al. (2006) observaram que o tropisetron (0,1 mg.kg⁻¹), quando comparado ao placebo ou à clonidina (1,5 µg.kg⁻¹), reduziu de forma significativa a incidência de agitação em crianças anestesiadas com sevoflurano.

Um fator que deve ser sempre considerado é a presença da dor como fator contribuinte para a ocorrência de agitação, principalmente em procedimentos com elevado potencial alérgico como a amigdalectomia. Assim, para esse tipo de cirurgia, é rotina do serviço onde foi realizada a pesquisa, a administração do tramadol e da dipirona para a prevenção da dor pós-operatória. Para que o comportamento após a anestesia fosse considerado como agitação, foi necessário descartar a necessidade da dose de resgate com o mesmo opióide. Para tanto, foi empregada uma escala específica (Cheops para crianças menores que 5 anos e de faces para as maiores) e considerado o valor maior que 4 para a necessidade do tratamento. Ainda assim, deve-se comentar que a distinção dos sinais que indicam analgesia insuficiente ou agitação é difícil. Alguns parâmetros adotados para a avaliação da presença da dor como, por exemplo, “a criança se encontra inquieta ou desassossegada” ou “a criança está inconsolável”, também são considerados em praticamente todas as escalas quando se pesquisa a agitação ao despertar, o que dificulta a diferenciação das duas complicações. Um aspecto importante da proposta de Sikich et al. (2004) ao criarem a escala PAED foi a inclusão de parâmetros que permitem a melhor diferenciação entre a dor e a agitação. Assim, os itens “faz contato com os olhos” e “alerta ao ambiente” representam alterações da consciência. A presença de “ações propositais” avalia a presença de desorganização do pensamento e alterações da cognição. Ainda que apresente validade e confiabilidade, a escala PAED contém informações bastante subjetivas e que podem criar um viés na dependência de quem a aplica. Durante a realização do presente estudo, alguns anesthesiologistas se queixaram da dificuldade para diferenciar “quase nunca” de “às vezes” ou “extremamente” de “muito”. De fato, há um grau elevado de subjetividade quando se afirma que uma criança “mantém contato com os olhos” “extremamente” ou “muito”.

Apesar de controverso, considerou-se que a presença dos pais ou dos responsáveis poderia reduzir a probabilidade de agitação. Portanto, a presença destes foi permitida em todos os casos. Aouad et al. (2005) observaram baixa incidência dessa complicação em crianças anestesiadas com sevoflurano para realização de herniorrafia inguinal e atribuíram o resultado à presença dos pais no momento do despertar e à

eficácia da analgesia realizada com o bloqueio caudal. Outros autores também relataram a possível influência dos pais na qualidade do despertar das crianças (Demirbilek et al., 2004; Weldon et al., 2004). No entanto, em estudo prospectivo e randomizado, Burke et al. (2009) não observaram diferença entre os resultados observados quando a presença ou ausência dos pais foi considerada. De qualquer forma, mesmo que não seja considerado um fator protetor definitivo para prevenção da ocorrência de agitação, a participação dos pais torna o ambiente da SRPA menos hostil, transmitindo maior segurança e conforto à criança.

5.2.2 Efeitos da dexmedetomidina

Neste estudo também foi avaliada a influência da dexmedetomidina, quando administrada antes do despertar da anestesia, na incidência da agitação induzida pelo sevoflurano ou pelo isoflurano. A dexmedetomidina é um agente α_2 -agonista que apresenta efeito sedativo, ansiolítico e analgésico (Bhana et al., 2000). Quando empregada em baixas doses, produz sedação ao mesmo tempo em que permite ao paciente responder aos comandos e manter-se cooperativo. Por outro lado, doses elevadas produzem sedação profunda, com mínima depressão respiratória, e até anestesia geral (Ebert et al., 2000; Hall et al., 2000). Recentemente, o emprego da dexmedetomidina em crianças tem sido investigado, o que tem gerado evidências suficientes para afirmar que tal agente apresenta aplicações importantes na anestesia para a população pediátrica (Yuen et al., 2010). Entre os possíveis benefícios proporcionados pela administração desse fármaco em crianças pode-se incluir a prevenção da agitação após o despertar da anestesia. Pelo menos seis estudos prospectivos demonstraram que a administração da dexmedetomidina, antes do final da anestesia com sevoflurano ou desflurano, é capaz de reduzir de forma significativa a ocorrência de agitação induzida pela administração desses anestésicos inalatórios (Ibache et al., 2004; Hanafy et al., 2004; Guler et al., 2005; Shukry et al., 2005; Isik et al., 2006; Saadawy et al., 2009). As doses empregadas variaram de 0,15 a 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, administradas por via venosa, em bolus ou em infusão contínua. A via epidural foi proposta por Saadawy et al. (2009). A incidência de agitação foi reduzida de 3 a 10 vezes segundo os estudos citados. Ibache et al. (2004) administraram a dexmedetomidina, na

dose de $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$, após a indução da anestesia, enquanto no estudo realizado por Guler et al. (2005), a administração desse agente ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) ocorreu 5 minutos antes do fim da cirurgia. Shukry et al. (2005) observaram que a infusão contínua da dexmedetomidina ($2 \mu\text{g.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) também reduziu de forma significativa a incidência de agitação em crianças submetidas à amigdalectomia sob anestesia com sevoflurano.

No presente estudo, quando os efeitos da administração da dexmedetomidina na incidência de agitação em crianças anestesiadas com sevoflurano ou isoflurano foram avaliados, observou-se que a média dos escores (escala PAED) observados na SRPA, nos grupos que receberam ou não o α_2 -agonista, foram semelhantes. Quando se considerou o tempo de permanência na SRPA, o grupo formado por crianças anestesiadas com isoflurano e que receberam dexmedetomidina permaneceu mais tempo no setor ($80,5 \pm 17,8$ minutos) quando comparado ao grupo de crianças anestesiadas com sevoflurano e que não receberam o α_2 -agonista ($68,2 \pm 11,7$ minutos). O nível de sedação foi maior nos grupos que receberam a dexmedetomidina, mas apenas no momento da chegada na SRPA. A administração desse fármaco, como esperado, não alterou os valores da frequência respiratória. A incidência de vômitos na SRPA ou nas primeiras 24 horas de pós-operatório foi semelhante entre os grupos. Assim como em outros estudos que avaliaram os efeitos da dexmedetomidina no despertar das crianças, a administração desse agente não reduziu a ocorrência de vômitos pós-operatórios. Todas as crianças receberam ondansetrona antes do despertar, o que talvez justifique a baixa incidência dessa complicação na SRPA ($<5\%$). No entanto, quando se considerou a presença de vômitos após a alta hospitalar, a incidência foi de aproximadamente 25%, embora não tenha sido possível o contato por telefone com todos os casos.

5.2.3 Dor

No que diz respeito à presença da dor pós-operatória, não houve diferença entre a média dos escores apresentada por crianças anestesiadas com sevoflurano ou isoflurano. A administração da dexmedetomidina não alterou a incidência dessa complicação na SRPA. Após contato telefônico realizado no dia seguinte, foi observada que a ocorrência de dor de forte intensidade, após a alta hospitalar, foi semelhante entre os grupos. Responderam ao telefonema, para cada grupo (GS, GSD, GI e GID), 25, 29, 27 e

22 pais ou responsáveis, respectivamente. Para os demais casos que completaram os grupos, não foi possível a obtenção dos dados, pois não houve resposta ao contato telefônico. Aho et al. (1991) observaram que a dexmedetomidina foi eficaz como analgésico quando administrado em adultos submetidos à ligadura tubária por via laparoscópica. Arain et al. (2004) avaliaram o consumo de morfina após cirurgias abdominais ou ortopédicas de grande porte realizadas em adultos. Nos pacientes que receberam a dexmedetomidina, administrada antes do final do procedimento, o consumo do opióide foi significativamente menor quando comparado ao grupo que não recebeu o agente α_2 -agonista. Feld et al. (2006) avaliaram pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e observaram que a qualidade da analgesia pós-operatória foi significativamente melhor no grupo anestesiado com desflurano associado à dexmedetomidina quando comparado ao grupo em que se empregou o mesmo anestésico inalatório, mas em associação com o fentanil. Segundo Unlugenc et al. (2005), a administração de $1 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de dexmedetomidina, antes da indução da anestesia, foi capaz de reduzir de forma significativa o consumo de morfina nas primeiras 24 horas de pós-operatório. Outros autores observaram o mesmo benefício após administração da dexmedetomidina em infusão contínua durante a cirurgia (Gubert et al., 2006; Tufanogullari et al., 2008).

No entanto, quando se considera os efeitos analgésicos desse agente no período pós-operatório de crianças, nota-se que há poucos estudos sobre o tema. Guler et al. (2005) avaliaram crianças submetidas à adenoamigdalectomia e observaram que a administração da dexmedetomidina na dose de $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$, 5 minutos antes do fim da cirurgia, reduziu de forma significativa o escore de dor e a demanda por opióides na SRPA. Shukry et al. (2005), por outro lado, administraram a dexmedetomidina de forma contínua ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) durante procedimentos cirúrgicos realizados em crianças, mas observaram que a quantidade média de morfina requerida na SRPA foi a mesma entre os grupos que receberam ou não o agente α_2 -agonista, resultado semelhante ao observado por Olutoye et al. (2007) que compararam os efeitos analgésicos da dexmedetomidina ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$) ou da morfina ($50 \mu\text{g.kg}^{-1}$) quando administrados em crianças submetidas à adenoamigdalectomia.

5.2.4 Efeitos hemodinâmicos

A ativação dos α_2 -adrenorreceptores pré-sinápticos nas terminações nervosas periféricas inibe a exocitose da noradrenalina, o que explica, de certo modo, o efeito da hipotensão arterial e da bradicardia decorridos da ativação desses receptores. Por outro lado, quando empregada em altas doses, pode ocasionar vasoconstrição. Desta maneira, não apresenta perfil farmacocinético linear, este último dependente da concentração da droga e do tempo total da infusão. Assim, a administração da dexmedetomidina poderia, por seu efeito sobre o sistema cardiovascular, inibir os efeitos hemodinâmicos indesejáveis durante períodos como a extubação. No presente estudo, observou-se que a pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca (nos momentos da abertura ocular, extubação e encaminhamento para a SRPA) apresentaram valores significativamente maiores no grupo de crianças anestesiadas com sevoflurano, quando comparadas àquelas anestesiadas com isoflurano, embora clinicamente essa diferença não tenha sido considerada importante. A administração da dexmedetomidina reduziu de forma significativa a FC no momento da abertura ocular e da extubação, mas apenas das crianças anestesiadas com sevoflurano. No momento do encaminhamento para a SRPA, os valores de PAS no grupo de crianças anestesiadas com isoflurano e que receberam a dexmedetomidina foram significativamente menores que os observados no grupo de crianças anestesiadas com sevoflurano e que não receberam o agente α_2 -agonista. Ibache et al. (2004) observaram que a administração de $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$ de dexmedetomidina em crianças anestesiadas com sevoflurano não alterou os parâmetros hemodinâmicos durante a extubação, resultado semelhante ao observado por Guler et al. (2005) que empregaram doses maiores ($0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

6 CONCLUSÕES

Em crianças submetidas à amigdalectomia sob anestesia com sevoflurano ou isoflurano não foram observados casos de agitação, segundo a escala de avaliação PAED aplicada na SRPA. O emprego da dexmedetomidina não reduz os escores de agitação ou da dor em crianças anestesiadas com esses agentes inalatórios. A presença dos pais, a analgesia eficaz e a administração de opióides durante a cirurgia podem ter contribuído para a ausência dessa complicação após a anestesia.

7 REFERÊNCIAS

1. Abu-Shawan I. Effect of propofol on emergence behavior in children after sevoflurane general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2008; 18: 55-9.
2. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
3. Aho MS, Erkola OA, Scheinin H, Lehtinen AM, Korttila KT. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1991; 73: 112-8.
4. Alves TCA. Efeitos da associação da clonidina à ropivacaína na anestesia peridural. Tese de Doutorado em Anestesiologia apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, 1999a; 83.
5. Alves TCA, Braz JRC, Ganem EM. Influência da medicação pré-anestésica com clonidina sobre a associação do sufentanil e bupivacaína na anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anesthesiol* 1999b;49: 320-6.
6. Alves TCA, Braz JRC, Vianna PTG. Alfa2-agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. *Rev Bras Anesthesiol* 2000; 50: 396-404.
7. Aono J, Ueda W, Mamiya K, Takimoto E, Manabe M. Greater incidence of delirium during recovery from sevoflurane anesthesia in preschool boys. *Anesthesiology* 1997; 87:1298-300.
8. Aouad MT, Kanazi GE, Siddik-Sayyid SM, Gerges FJ, Rizk LB, Baraka AS. Preoperative caudal block prevents emergence agitation in children following sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005a; 49:300-4.
9. Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005b; 18: 614-9.
10. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Nasr VG, El-Khatib MF, Kanazi GE, Bleik JH. A single dose of propofol at the end of surgery for the prevention of emergence agitation in

- children undergoing strabismus surgery during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 107:733–8.
11. Arai YC, Ueda W, Al-Chaer ED. Pre-anesthetic maternal separation increases pups' locomotor behavior during emergence from anesthesia in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 174-7.
 12. Arai YC, Fukunaga K, Hirota S. Comparison of a combination of midazolam and diazepam and midazolam alone as oral premedication on preanesthetic and emergence condition in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:698–701.
 13. Arain SR, Ruehlw RM, Uhrich TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidina versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 153–8.
 14. Bagatini A, Gomes CR, Masella MZ, Rezer G. Dexmedetomidina: farmacologia e uso clínico. *Rev Bras Anesthesiol* 2002; 52: 5: 606 –17.
 15. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Pediatr Anesth*, 2010; 20: 704-711.
 16. Bayindir O, Akipnar B, Can E, Güden M, Sönmez B, Demiroğlu C. The use of 5 HT3-receptor antagonist ondansetron for treatment of postcardiotomy delirium. *J Cardioth Vasc Anesth* 2000; 14: 288-92.
 17. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs* 2000; 59: 263-8.
 18. Bong CL, Ng ASB. Evaluation of emergence delirium in asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Pediatr Anesth* 2009, 19: 593-600.
 19. Bortone L, Ingelmo P, Grossi S, Grattagliano C, Bricchi C, Barantani D, Sani E, Mergoni M. Emergence agitation in preschool children: double-blind, randomized, controlled trial comparing sevoflurane and isoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1138-43.
 20. Bylund DB, U'Pritchard DC. Characterization of alpha-1 and alpha- 2 adrenergic receptors. *Int Rev Neurobiol* 1983;24: 343-431.

21. Burke CN, Voepel-Lewis T, Hadden S, De Grandis M, Skotcher S, D'Agostino R, Walton S, Malviya S. Parental presence on emergence: effect on postanesthesia agitation and parent satisfaction. *J Perianesth Nurs* 2009; 24: 216-21.
22. Carabine UA, Milligan KR, Moore JA. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: a comparison of temazepam, clonidine and timolol. *Anesth Analg* 1991;73:633-7.
23. Chundamala J, Wright JG, Kemp SM. An evidence-based review of parental presence during anesthesia induction and parent/child anxiety. *Can J Anaesth* 2009; 56: 57-60.
24. Cohen IT, Hannallah RS, Hummer KA. The incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children is reduced by fentanyl. *Anesth Analg* 2001;93:88-91.
25. Cohen IT, Drewsen S, Hannallah R. Propofol or midazolam do not reduce the incidence of emergence agitation associated with desflurane anesthesia in children undergoing adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2002; 22:604-9.
26. Cohen IT, Finkel JC, Hannallah RS, Hummer KA, Patel KM. Rapid emergence does not explain agitation following sevoflurane anaesthesia in infants and children: a comparison with propofol. *Paediatr Anaesth* 2003; 13:63-7.
27. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2002; 12: 442-7.
28. Constant I, Leport Y, Richard P, ML Moutar, Murat I. Agitation and changes of bispectral index TM and electroencephalographic-derived variables during sevoflurane induction in children: clonidine premedication reduces agitation compared with midazolam. *Br J Anaesth* 2004; 92: 504-11.
29. Constant I, Seeman R. Inhalational anesthetics in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 277-81.

30. Correa-Sales C, Nacif-Coelho C, Reid K, Maze M. Inhibition of adenylyl cyclase in the locus coeruleus mediates the hypnotic response to an alpha 2 agonist in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992a; 263:1046-9.
31. Correa-Sales C, Rabin B, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an α 2-agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992b;76: 948-52.
32. Correa-Sales C, Reid K, Maze M. Pertussis toxin mediated ribosylation of G proteins blocks the hypnotic response to an α 2-agonist in the locus coeruleus of the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992c; 43:723-7.
33. Cox RG, Nemish U, Ewen A, Crowe MJ. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children? *Can J Anaesth* 2006; 53: 1213-19.
34. Cravero JP, Beach M, Dodge C, Whalen K. Emergence characteristics of sevoflurane compared to halothane in pediatric patients undergoing bilateral pressure equalization tube insertion. *J Clin Anesth* 2000a; 12: 397-401.
35. Cravero JP, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurane anesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anesth* 2000b; 10:419-24.
36. Cravero JP, Beach M, Thyr B, Whalen K. The effect of small dose fentanyl on the emergence characteristics of pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Anesth Analg* 2003; 97:364-67.
37. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, Niviche Y et al. Pharmacological prevention of sevoflurane and desflurane related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth* 2010; 104: 216-23.
38. Dalens BJ, Pinard AM, Letourneau DR, Albert NT, Truchon RJ. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral magnetic resonance imaging by small doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102: 1056-61.

39. de Jonge A, Timmermans PB, van Zweiten PA. Participation of cardiac presynaptic α_2 -adrenoceptors in the bradycardic effects of clonidine and analogues. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1981; 137: 8-12.
40. Demirbilek S, Tugal T, Cicek M, Aslan U, Sizanli E, Ersoy MO. Effects of fentanyl on the incidence of emergence agitation in children receiving desflurane or sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21:538-42.
41. Dick JB, Shafer SL. Dexmedetomidine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anaesth Pharm Review* 1993; 1: 238 - 45.
42. Doze VA, Chen B-X, Maze M. Dexmedetomidine produces a hypnotic-anesthetic action in rats via activation of central 2-adrenoceptors. *Anesthesiology* 1989; 71: 75-9.
43. Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuorilehto L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-52.
44. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidina in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382- 94.
45. Eckenhoff JE, Kneale DH, Dripps RD. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. *Anesthesiology* 1961; 22:667- 73.
46. Eisenach JC, Detweiler D, Hood D. Hemodynamic and analgesic actions of epidural administered clonidine. *Anesthesiology* 1993; 78: 277- 87.
47. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha 2-adrenergic agonists for regional anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 85: 655-74.
48. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidina combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; 18: 24-8.
49. Finkel JC, Cohen IT, Hannallah RS, Patel KM, Kim MS, Hummer KA, Choi SS et al. The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurano

- anesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. *Anesth Analg* 2001; 92: 1164–68.
50. Galinkin JL, Fazi LM, Cuy RM, Chiavacci RM, Kurth CD, Shah UK, Jacobs IN et al. Use of intranasal fentanyl in children undergoing myringotomy and tube placement during halothane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1378–83.
 51. Guler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Ped Anesth* 2005; 15: 762-6.
 52. Hayashi Y, Maze M. Alpha-2 adrenoreceptor agonist and anesthesia. *Br J Anaesth*, 1993; 71: 108 - 18.
 53. Heaman DJ, Mattle LF. Adolescent emergence excitement. *AORN J* 1982; 35: 230 - 42.
 54. Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines and sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists, em: Hardman JG, Limbird LE, Mollinoff PB et al - Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Ed, New York: McGraw-Hill, 1996; 199 - 248.
 55. Ibacache ME, Muñoz HR, Brandes V, Morales A. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg* 2004; 98:60–3.
 56. Isik B, Arslan M, Tunga AD, Kurtipeç O. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 748 - 53.
 57. Kain Z, Mayes L, Wang S, Hofstadter M. Postoperative behavioral outcomes in children: effects of sedative premedication. *Anesthesiology* 1999; 90: 758 – 65.
 58. Kain ZN, Caldwell-Andrews AA, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes LC et al. Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth Analg* 2004; 99: 1648 - 54.
 59. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2 -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000; 93: 1345-9.

60. Klimscha W, Chiari A, Krafft P, Plattner O, Taslimi R, Mayer N, Weinstabl C et al. Hemodynamic and analgesic effects of clonidine added repetitively to continuous epidural and spinal blocks. *Anesth Analg* 1995; 80: 322- 7.
61. Kubo T, Misu Y. Pharmacological characterization on the α_2 -adrenoreceptor responsible for a decrease of blood pressure in the nucleus tractus solitary of the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1981; 317: 120 - 5.
62. Kulka PJ, Bressemer M, Tryba M. Clonidine prevents sevoflurane-induced agitation in children. *Anesth Analg* 2001; 93: 335 - 8.
63. Kuratani N, Oi Y. Greater incidence of emergence agitation in children after sevoflurane anesthesia as compared with halothane: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2008; 109: 225- 32.
64. Lankinen U, Avela R, Tarkilla P. The prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006; 102: 1383- 6.
65. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds AM. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 299-304.
66. Manworren R, Paulos C, Pop R. Treating children for acute agitation in the PACU: differentiating pain and emergence delirium. *J PeriAnesth Nurs* 2004; 19:183– 93.
67. Martini DR. Commentary: The diagnosis of delirium in pediatric patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 395 - 8.
68. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 74: 581 - 605.
69. McGrath PJ, Johnson G, Goodman JT, Schillinger J, Dunn J, Chapman JA. CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Adv Pain Research Therapy*. 1985; 9: 395-402.
70. Meyer RR, Münster P, Werner C, Brambrink AM. Isoflurane is associated with a similar incidence of emergence agitation/delirium as sevoflurane in young children: a randomized controlled study. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 56 - 60.

71. Mikawa K, Nishina K, Shiga M. Prevention of sevoflurano-induced agitation with oral clonidine premedication. *Anesth Analg* 2002; 94: 1675 - 6.
72. Mizobe T, Maze M. α 2-adrenoceptor agonists and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33: 39-47.
73. Nagurib M, Yaksh TL. Antinoceptive effects of spinal cholinesterase inhibition and isobalographic analysis of the interaction with μ and α 2 receptor systems. *Anesthesiology* 1994; 80: 1338 - 48.
74. Nakamura M, Ferreira SH. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 1988; 146: 223- 8.
75. Oh A, Seo K, Kim C, Kim H. Delayed emergence process does not result in a lower incidence of emergence agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 297- 9.
76. Olutoye O, Kim T, Giannoni C, Stayer S. Dexmedetomidine as an analgesic for pediatric tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 1007- 8.
77. O'Meara ME, Gin T - Comparison of 0.125% bupivacaine with 0.125%, bupivacaine and clonidine as extradural analgesia in the first stage of labour. *Br J Anaesth* 1993; 71: 651- 6.
78. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 412-8.
79. Picard V, Dumont L, Pellgrini M. Quality of recovery in children: sevoflurane versus propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 307- 10.
80. Przybylo HJ, Martini DR, Mazurek AJ, Bracey E, Johnsen L, Cote CJ. Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth* 2003; 13: 609-16.
81. Rosen DA, Daume JT. Short duration large dose dexmedetomidine in a pediatric patient during procedural sedation. *Anesth Analg* 2006; 103: 68- 9.
82. Ruffolo Jr RR. Distribution and function of peripheral adrenoceptores on the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22: 827- 33.

83. Scott GM, Gold JI. Emergence delirium: a re-emerging interest. *Semin Anesth Periop Med Pain* 2006; 25: 100-4.
84. Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic α 2-adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818 - 23.
85. Shibata S, Shigeomi S, Sato W, Enzan K. Nitrous oxide administration during washout of sevoflurane improves postanesthetic agitation in children. *J Anesth* 2005; 19:160- 3.
86. Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, Ramadhyani U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Pediatric Anesthesia* 2005; 15: 1098-104.
87. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100: 1138 - 45.
88. Talon MD, Woodson LC, Sherwood ER, Aarsland A, McRae L, Benham T. Intranasal dexmedetomidina premedication is comparable with midazolam in burn children undergoing reconstructive surgery. *J Burn Care Res* 2009; 30: 599-605.
89. Tazeroualti N, De Groote F, De Hert S, De Villé A, Dierick A, Van der Linden P. Oral clonidine vs midazolam in the prevention of sevoflurane-induced agitation in children. A prospective, randomized, controlled trial. *Br J Anaesth* 2007; 98: 667-71.
90. Tripi PA, Palermo TM, Thomas S, Goldfinger MM, Florentino-Pineda I. Assesment of risk factors for emergence distress and postoperative behavioral changes in children following general anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 235 - 40.
91. Uezono S, Goto T, Terui K, Ichinose F, Ishguro Y, Nakato Y, Morita S. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg* 2000; 91: 563-6.
92. Unlugenc H, Gunduz M, Guler T, Yagmur O, Isik G. The effect of preanesthetic administration of intravenous dexmedetomidine on postoperative pain in patients receiving patient-controlled morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 386 - 91.

93. Veyckemans F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Op Anesthesiol* 2001;14: 339-43.
94. Viana DL, Dupas G, Pedreira MLG. A avaliação da dor da criança pelas enfermeiras na Unidade de Terapia Intensiva. *Pediatria (São Paulo)* 2006; 28(4): 251-61.
95. Vilo S, Rautiainen R, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, Olkkola KT. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008; 100: 697-700.
96. Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1988; 150: 9 - 14.
97. Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answer. *Anesth Analg* 2007; 104: 84 - 91.
98. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003; 96: 1625 - 30.
99. Weldon BC, Bell M, Craddock T. The effect of caudal analgesia on emergence agitation in children after sevoflurane versus halothane anesthesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 321-6.
100. Yuen VMY. Dexmedetomidine: perioperative applications in children. *Pediatr Anesth* 2010; 20: 256- 64.
101. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. *Pediatr Anesth* 2005; 15: 932 - 38.