

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Métodos de prevenção farmacológica do  
*delirium* de emergência em pediatria:  
Revisão sistemática**

Diogo Baptista de Macedo

**M**

2021





# **Métodos de prevenção farmacológica do *delirium* de emergência em pediatria- Revisão de sistemática**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Diogo Baptista de Macedo**

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço de correio eletrónico: diogobmacedo16@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António

---

Orientador: Dra. Sónia Macedo Martins Duarte

Grau Académico: Docente de Mobilidade Externa do Ensino Pré-Graduado do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Título Profissional: Assistente Hospitalar de Anestesiologia no Centro Hospitalar Universitário do Porto

---

Coorientador: Professor Doutor Humberto José da Silva Machado

Coorientador: Humberto José da Silva Machado

Grau Académico: Professor Catedrático Convidado do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Título Profissional: Assistente Graduado Sénior de Anestesiologia no Centro Hospitalar e Universitário do Porto

Regente das Unidades Curriculares de Terapêutica Geral I & II e Responsável da Unidade Curricular optativa, Anestesiologia e Medicina Peri-Operatória

Junho de 2021

Junho de 2021

Assinatura do Estudante

Diego Macedo

Assinatura do Orientador

Sônia Macedo Martins Dente

Assinatura do Coorientador

Humberto Machado

## **Agradecimentos**

À Dra. Sónia Duarte, pela orientação e disponibilidade para me auxiliar durante todo este processo.  
A toda a minha família por todo o seu apoio, especialmente aos meus pais e avó, que me ajudaram nos momentos de maior stress.

A todos os meus amigos, por todo o apoio e momentos vividos.

## Resumo

**Introdução:** O *delirium* de emergência consiste num estado mental alterado que ocorre após a anestesia, estando presente durante a transição de inconsciência para o estado de vigília no período pós-operatório. A sua incidência na população pediátrica encontra-se entre os 20-80%, sendo que este intervalo pode-se dever aos diferentes anestésicos utilizados, diferentes técnicas de prevenção e à inconsistência dos critérios de diagnóstico. Em pediatria, manifesta-se com agitação motora e confusão e parece associar-se a um maior período de permanência hospitalar e poderá associar-se a um aumento do risco de complicações a longo prazo. Esta revisão sistemática tem como objetivo reunir a informação mais atual acerca das medidas farmacológicas mais eficazes da sua prevenção, no sentido da melhoria da prestação dos cuidados em anestesia pediátrica.

**Metodologia:** Revisão sistemática realizada de acordo com as *guidelines* PRISMA 2009 seguindo o método PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*). Foram utilizados artigos de revisão, meta-análises e estudos controlados randomizados da base de dados PubMed utilizando as palavras-chave: (“Pediatric” OR “Children”) AND (“Emergence Delirium” Or “Emergence Agitation”) AND (“Reduction” OR “Prevention”). Os artigos incluídos exploram a eficácia de redução do *delirium* de emergência, em pediatria, do propofol, fentanil, midazolam, ketamina, melatonina, clonidina e dexmedetomidina. Foram incluídos artigos em língua inglesa, publicados entre 01/01/2015-30/09/2020 e excluídos artigos duplicados.

**Resultados/Discussão:** Foram analisados 64 artigos. Da sua análise, apresentam-se como medidas possivelmente redutoras deste fenómeno a redução da utilização de anestésicos voláteis através do uso de anestesia total intravenosa ou a associação de outros fármacos como o propofol, ketamina, midazolam, opióides, clonidina e dexmedetomidina. A melatonina apresenta menor evidência que os restantes neste sentido. Dentro dos fármacos propostos, a dexmedetomidina aparenta ser o mais promissor, ainda que haja dúvidas se pode aumentar o tempo de recuperação pós-anestésico.

**Conclusão:** Através desta análise concluímos que apesar de existirem várias medidas farmacológicas promissoras para a redução do *delirium de emergência* em pediatria, é necessário aprofundar o estudo para caracterizar qual a melhor estratégia, visto que este fenómeno representa uma condição comum e que afeta tanto a criança, familiares e os profissionais de saúde. Das hipóteses avaliadas nesta revisão, aquela com um maior consenso trata-se da dexmedetomidina, cuja utilização estará recomendada para os doentes com risco de desenvolver este fenómeno.

**Palavras-chave:** *Delirium de emergência*, agitação de emergência, prevenção, pediatria, crianças e redução.

## Abstract

**Background:** Emergence *delirium* consists of an altered mental state that occurs after anesthesia, being present during the transition from unconsciousness to the state of wakefulness in the postoperative period. Its incidence in the pediatric population is found between 20-80%, and this interval may be due to the different drugs used in anesthesia, the different prevention techniques, or the inconsistency of the diagnosis criteria. In pediatrics, it manifests with motor agitation and confusion and seems to be associated with a longer period of stay in the hospital and may be associated with an increased risk of long-term complications. This review aims to gather the most current information about the most effective pharmacological prevention measures, in order to improve the quality of care in pediatric anesthesia.

**Methods:** Systematic review carried out according to PRISMA 2009 guidelines following the PICOS method (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design). Review articles, meta-analyses and randomized controlled studies of the Pub MED database using the keywords: ("Pediatric" OR "Children") AND ("Emergence *Delirium*" or "Emergence Agitation") AND ("Reduction" OR "Prevention") were used. The articles included explore the efficacy in reducing emergence *delirium* in children of the following drugs: propofol, fentanyl, midazolam, ketamine, melatonin and dexmedetomidine. Articles written in English and published between 01/01/2015 and 30/09/2020 were included and duplicated articles were excluded.

**Results/Discussion:** Sixty-four articles were analyzed. From that analysis, there are possibly reductive measures for that phenomena the reduction of the use of inhalational anesthetics by the use of total intravenous anesthesia or the association of other drugs as propofol, ketamine, midazolam, opioids, clonidine, dexmedetomidine. Melatonin presents less evidence than the others to that goal. Within the proposed drugs, dexmedetomidine seems to be the most promising for the reduction of emergency delirium, even with concerns about if it could increase post-anesthetic recovery time.

**Conclusions:** Through that analysis we conclude that, although there are several promising pharmacological measures for the reduction of emergency *delirium* in pediatrics, it is necessary to deepen the study to characterize the best strategy to that goal, since emergence *delirium* is a common condition and affects both the child, his relatives and the health professionals. From the hypotheses evaluated in this review, the one that grants the most consensus is dexmedetomidine that should be recommended for patients at risk of developing this phenomenon.

**Keywords:** Emergency delirium, emergency agitation, prevention, pediatrics, children and reduction.



## Lista de abreviaturas

CHUPorto - Centro Hospitalar e Universitário do Porto

DE – *Delirium* de emergência

ORL- Otorrinolaringologia

DSM IV/V- *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th/5th Ed*

IC 95% - Intervalo de Confiança de 95%

IV- *Intravenoso*

mcg – microgramas

mg – miligramas

kg - kilograma

NMDA- N-metil-d-aspartato

PAED- *Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium*

RR – Risco relativo

TIVA- *Total Intravenous Anesthesia*

UCPA- Unidade de cuidados pós-anestésicos

SMD- Diferença media padronizada

## Índice

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	ii
Abstract.....	iv
Lista de abreviaturas .....	v
Lista de tabelas.....	vii
Lista de figuras .....	vii
Introdução:.....	1
Materiais e métodos: .....	5
Resultados:.....	6
Discussão:.....	12
Conclusão.....	18
Bibliografia .....	20
Tabelas .....	24
Figura .....	26

## **Lista de tabelas**

Tabela I - Características clínicas do *delirium de emergência*

Tabela II - Escala PAED para diagnóstico de DE

Tabela III - Critérios de inclusão e exclusão dos artigos selecionados

## **Lista de figuras**

Figura 1- Fluxograma PRISMA



## Introdução:

A emergência após a anestesia geral pode ser complicada com alterações da consciência e ainda com o surgimento de comportamentos involuntários em pacientes pediátricos.<sup>1</sup> O *delirium* de emergência (DE) foi descrito inicialmente em 1960 sendo caracterizado por um distúrbio neurológico e comportamental no doente após a utilização de anestesia.<sup>2,3</sup> Segundo o DSM IV/V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th/5th Ed*), o DE é definido como um “distúrbio na consciência e capacidade de atenção diminuindo a sua capacidade de interação com o ambiente e uma incapacidade de manter o foco” sendo que, na população pediátrica, manifesta-se mais comumente com agitação motora com movimentos despropositados, como pontapear e lançar a cabeça para trás, com confusão e disfunção cognitiva com dificuldade em interagir com as pessoas e o ambiente ao seu redor, como por exemplo a incapacidade de realizar contacto visual (**Tabela I**).<sup>2,4</sup> Trata-se de um fenómeno que consiste num estado mental anormal que se desenvolve após a administração de anestesia para um procedimento cirúrgico ou imagiológico. Esta entidade desenvolve-se durante a transição da fase de inconsciência resultante da administração de anestésicos para o estado onde o doente recuperou toda a sua consciência.<sup>3,5-7</sup> Geralmente ocorre até 45 minutos depois do início do período de recuperação da consciência após ser submetido a uma anestesia geral.<sup>1,8</sup> É autolimitada, sendo que os seus sintomas podem durar desde 15-30 minutos até ao máximo reportado de 2 dias.<sup>2,3</sup>

Na literatura, a sua incidência encontra-se entre os 20% e os 80% encontrando-se mais perto dos 20%. Esta variação descrita poderá dever-se à grande variabilidade de fármacos utilizados na anestesia, a técnicas de prevenção realizadas no período pré e intra-operatórios, e ainda à dificuldade inerente ao seu diagnóstico preciso.<sup>2,9</sup>

A variabilidade que é apresentada na incidência no diagnóstico deste fenómeno deve-se em parte à inconsistência dos critérios que são utilizados para estabelecer o seu diagnóstico.<sup>8</sup> A identificação do DE trata-se então de um diagnóstico realizado por exclusão, sendo necessário excluir outras possibilidades diagnósticas que possam provocar um quadro clínico semelhante após a utilização de anestesia geral, como é o caso da presença de dor pós-operatória, insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica, hipoglicemia, hipóxia, entre outras. Só o diagnóstico correto permite selecionar e aplicar a intervenção e terapêutica adequadas.<sup>1,2,10</sup>

Para a distinção entre DE e as restantes patologias que podem provocar sintomatologia semelhante no período pós-anestésico, existem algumas escalas descritivas que permitem estabelecer o diagnóstico e quantificar a gravidade do DE, como a escala de Cravero, de Watcha, sendo que, a mais aceite e validada trata-se da escala PAED (*Paediatric Anaesthesia Emergence*

*Delirium*). A PAED, validada em 2004, apresenta uma sensibilidade de 64% e uma especificidade de 86% para a identificação de DE (**Tabela II**).<sup>2,7</sup> Esta escala analisa então a capacidade da criança realizar contacto visual, movimentos propositados, a interação da criança com o ambiente, inquietação e também a existência de choro inconsolável. A escala PAED apresenta um score máximo de 20 pontos sendo que, quando os achados são classificados com um *score* superior a 10 permite realizar o diagnóstico de DE.<sup>8</sup>

A patogénese do DE ainda não é conhecida mesmo que existiam várias teorias acerca da sua origem. Algumas destas hipóteses encontram-se relacionadas com a presença de dor pós-operatória, ansiedade e confusão pré-operatória, imaturidade psicológica e ainda um diferente *timing* de *clearance* entre os diferentes fármacos anestésicos utilizados durante os procedimentos. A hipótese que se baseia nos diferentes tempos de *clearance* dos anestésicos voláteis afirma que, sendo estes eliminados em tempos diferentes e de formas também distintas do sistema nervoso central, irão provocar diferentes tempos de recuperação entre o estado de consciência do doente e o seu comportamento. Assim, poderá existir uma ausência de interação com o ambiente que é um dos sintomas associados ao DE. Em relação à dor, apesar desta ser um fator precipitante do DE, este pode ocorrer mesmo quando após a anestesia para procedimentos não dolorosos, como por exemplo meios de diagnóstico de imagiologia onde é utilizada anestesia geral para garantir a imobilidade, em que não é realizado qualquer técnica dolorosa.<sup>1</sup> Coloca-se também a hipótese de este fenómeno ocorrer devido a uma rápida recuperação/emergência da anestesia geral, porém, contra esta teoria temos o facto de que o propofol, anestésico intravenoso associado a uma rápida recuperação do efeito da anestesia, apresenta uma incidência de DE bastante inferior aos anestésicos inalatórios que conduzem também a uma rápida emergência como o sevoflurano e o desflurano. É assim razoável pensar que será mais importante qual o fármaco utilizado como anestésico geral para o surgimento do DE.<sup>2,8</sup>

O DE tem então fatores de risco associados ao seu aparecimento e que tornam a sua existência mais provável dependendo da sua presença ou ausência. Entre estes, temos fatores relacionados com o próprio doente, como o sexo masculino e a idade pré-escolar (inferior a 6 anos) e a maior ansiedade no período antes da intervenção, sendo que esta última se relaciona por si só com um aumento de até 6x do risco de ocorrência de DE. O tipo de cirurgia realizada também corresponde a um fator de risco, visto que a incidência de DE após as cirurgias de ORL (otorrinolaringologia) ou oftalmológicas é superior às restantes cirurgias estudadas. De referir ainda que o surgimento deste fenómeno pode-se relacionar com o tipo de agentes anestésicos utilizados para a realização de anestesia geral. Os agentes anestésicos voláteis rápidos como o sevoflurano e o desflurano, encontram-se associados a uma elevada incidência de DE.<sup>11-18</sup> Por outro lado, a profundidade de anestesia, avaliada por EEG processado, parece não influenciar a incidência de DE:

Um estudo de 2016 comparou a incidência e gravidade de DE entre dois grupos sob anestesia com sevoflurano, em que num dos grupos a profundidade anestésica foi mantida no objetivo de 55-60 de valor de BIS® (índice bispectral) e o outro grupo submetido à mesma anestesia geral, a profundidade anestésica foi mantida no objetivo 40-45 de BIS®, não existiu diferença significativa entre os dois grupos em termos de incidência e gravidade do DE.<sup>5</sup>

Este curso com comportamentos aberrantes como irritabilidade, agitação, excitação, choro inconsolável e movimentos despropositados que aumentam o risco das crianças se lesarem a si próprias, exigindo assim uma supervisão superior por parte dos profissionais de saúde, e também por parte dos seus progenitores, correspondendo a uma das maiores causas de insatisfação tanto dos pais da criança operada como dos profissionais de saúde envolvidos.<sup>6,7,9,19-21</sup> Encontra-se ainda associado a um aumento dos custos com a saúde e um prolongamento da estadia na UCPA.

Em relação às complicações a longo prazo que podem surgir após a ocorrência deste fenómeno, ainda não se encontram bem estudadas. Pensa-se que poderá existir uma associação com uma maior incidência de comportamentos mal adaptativos como distúrbios de alimentação e do sono, enurese ou mesmo ansiedade de separação por parte da criança.<sup>10</sup> Estes devem ser mais aprofundados de modo a estabelecer, com maior grau de certeza, esta associação. Estas consequências afetam, não só o doente em si, mas também os seus familiares e ainda os profissionais de saúde pois provoca uma sensação de dever não cumprido nestes últimos.

Em relação ao tratamento do DE, estes doentes devem ser tratados farmacologicamente de modo a melhorar a sintomatologia positiva associada a esta condição quando existe risco de o doente provocar danos a si próprio. Como vemos então, este tratamento serve apenas para melhorar a sintomatologia apresentada e não o *delirium* em si que irá apenas ser corrigido com a eliminação da sua causa.

Apesar de não serem alvo desta revisão, existem diferentes métodos não farmacológicos que aparentam reduzir a incidência de DE. Como referido anteriormente, um dos fatores de risco que aumenta a possibilidade de ocorrer DE trata-se da ansiedade pré-operatória que a criança pode apresentar. Assim sendo, reduzir a ansiedade pré-operatória pode então reduzir a incidência deste fenómeno. Uma das estratégias que pode ser utilizada é familiarizar o doente com a sala operatória, visitando esta antes da sua cirurgia, em visitas presenciais ou virtuais através de vídeos ou desenhos animados que desmistifiquem o bloco operatório. Estudos compararam a eficácia da visita pré-operatória à sala de cirurgia em reduzir a incidência de DE, em relação à utilização de propofol com esta mesma finalidade, em cirurgias onde foi utilizado sevoflurano como agente anestésico. Estes demonstraram que a visita pré-operatória era tão eficaz na redução do aparecimento deste fenómeno como a utilização de propofol.<sup>8</sup> Para além da diminuição da ansiedade pré-operatória, pensa-se que a utilização de vídeos de forma a distrair a criança e ainda a presença dos seus

progenitores poderá provocar uma diminuição do aparecimento do DE pediátrico.<sup>22</sup> Por fim, como já foi supracitado, as cirurgias oftálmicas encontram-se associadas a uma maior incidência de DE. Estudos demonstraram que, tapar o olho que irá ser operado pelo menos 3 horas antes da mesma, diminui a incidência de DE. Esta redução demonstra que os distúrbios visuais provocados pela cirurgia são uma condição associada a um aumento do DE.<sup>8</sup>

A incidência de DE no nosso Centro Hospitalar, aferida numa auditoria clínica realizada entre os anos de 2017 e 2018, que incluiu a avaliação de 111 crianças, revelou uma incidência de 21% de DE em crianças entre os 2 e os 10 anos, submetidas a cirurgia eletiva em regime de ambulatório.

Assim, reunir a informação científica mais atual, de qualidade, acerca de quais as medidas farmacológicas mais eficazes de prevenção e redução deste fenómeno é um tema premente a abordar, de modo a melhorar a qualidade dos nossos cuidados à população pediátrica com necessidade de anestesia para procedimentos terapêuticos ou de diagnóstico.<sup>1,2,23,24</sup>



## **Materiais e métodos:**

Foi realizada uma revisão sistemática conforme as *guidelines* do PRISMA 2009 seguindo o método PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design).<sup>25</sup> Foram apenas incluídos na revisão artigos de revisão, meta-análises e estudos clínicos controlados randomizados, recorrendo à base de dados do Pub MED utilizando as seguintes palavras-chave: (“Pediatric” OR “Children”) AND (“Emergence Delirium” OR “Emergence Agitation”) AND (“Reduction” OR “Prevention”). Foram selecionados e incluídos na revisão apenas os artigos que exploram a eficácia de redução do DE utilizando os seguintes fármacos: propofol, fentanil, midazolam, ketamina, melatonina e dexmedetomidina, tendo em conta serem estes os fármacos mais estudados e com maior evidência para este fim. Foram incluídos artigos escritos em língua inglesa e publicados entre 01/01/2015 e 30/09/2020 e excluídos artigos duplicados, escritos em outras línguas que não língua inglesa, os que especificam prevenção não farmacológica de DE e os que referem *delirium* em adultos e/ou cuidados intensivos.

O processo de seleção dos artigos encontra-se representada no fluxograma presente na Figura 1 e os critérios de inclusão e exclusão são enumerados na Tabela III.

A análise começou então com a seleção de 114 artigos das bases de dados referidas anteriormente sendo que destes, inicialmente, foram incluídos no estudo 101 artigos que não eram duplicados e que foram selecionados tendo em conta o seu título e *abstract*. Após leitura do texto completo destes artigos, foram excluídos 37 artigos visto que não se enquadravam nos critérios de seleção utilizados neste estudo, incluindo 3 que referiam DE no serviço de urgência e 14 que se referiam a DE em adultos.

No final foram então analisados nesta revisão 64 artigos que abordam a prevenção farmacológica do DE ou agitação de emergência em pediatria utilizando os seguintes fármacos: propofol, fentanil, midazolam, ketamina, melatonina e dexmedetomidina.

## Resultados:

As formas de prevenção farmacológicas do DE podem envolver a alteração dos fármacos utilizados para realizar a anestesia geral ou ainda a associação de outras classes de fármacos no período pré ou intraoperatório (ou procedimento, no caso de procedimentos não cirúrgicos que necessitem de anestesia) que auxiliam na redução da incidência de DE. É necessário ter em consideração as propriedades de cada um dos fármacos utilizados com esse propósito, por poderem apresentar efeitos laterais com potencial impacto quer no intraoperatório quer no recobro após a anestesia como por exemplo o seu prolongamento, a prevenção de náuseas e vômitos e ainda potencial analgésico em alguns dos casos.

Em relação à escolha da técnica anestésica, a utilização de sevoflurano comparativamente com outros anestésicos inalatórios não apresenta diferenças significativas relativamente à incidência de DE no período pós-operatório. Um estudo realizado em 2017 refere que não foram encontradas diferenças significativas na incidência de DE entre a utilização de sevoflurano (18 doentes) e desflurano (20 doentes) como agente anestésico, com o surgimento de 12 casos de DE em cada um dos grupos referidos ( $p=0.79$ ).<sup>7</sup> Um outro estudo publicado no mesmo ano, confirma ainda que o efeito do isoflurano e do sevoflurano na agitação de emergência é semelhante ao associado ao desflurano.<sup>26</sup> Um artigo publicado em 2016 onde foi comparada a incidência de agitação de emergência após utilização apenas de sevoflurano, ou a associação deste anestésico com outros fármacos, demonstrou a redução da incidência deste fenómeno com as seguintes associações de sevoflurano com: dexmedetomidina (OR = 0.18, 95 % CrI 0.12–0.25), fentanil (OR = 0.19, 95 % CrI 0.12–0.30), sulfentanil (OR = 0.20, 95 % CrI 0.08–0.50), ketamina (OR = 0.21, 95 % CrI 0.13–0.34), clonidina (OR = 0.25, 95 % CrI 0.14–0.46), propofol (OR = 0.32, 95 % CrI 0.18–0.56), midazolam (OR = 0.46, 95 % CrI 0.27–0.77) e remifentanil (OR= 0.29, 95%CrI 0.13–0.68).<sup>27</sup> Outro artigo publicado em 2019 avaliou e demonstrou que os efeitos dos fármacos auxiliares combinados com o sevoflurano na redução do risco de agitação de emergência em crianças submetidas a cirurgia oftalmológica seria superior à anestesia apenas com sevoflurano: dexmedetomidina (OR = 0,17, 95% CrI 0,12-0,22), ketamina (OR = 0,30, 95% CrI 0,11-0,49), propofol (OR = 0,24, 95% CrI 0,09-0,63), fentanil (OR = 0,16, 95% CrI 0,08- 0,56), midazolam (OR = 0,20, 95% CrI 0,09-0,40), sufentanil (OR = 0,27, 95% CrI 0,14-0,41) , remifentanil (OR = 0,18, 95% CrI 0,08-0,54) e clonidina (OR = 0,14, 95% CrI 0,07-0,41).<sup>28</sup>

### Propofol (TIVA) vs. Anestésicos inalatórios

O propofol é um agente anestésico intravenoso que atua como agonista dos recetores GABA-A que pode ser utilizado em anestesia pediátrica. Este apresenta uma rápida distribuição

pelo organismo permitindo uma rápida indução e emergência no período pós-anestésico. Em relação a efeitos adversos, o propofol causa, principalmente, dor no local de injeção e hipotensão. Comparando a utilização de anestésicos inalatórios com a realização de anestesia total intravenosa com manutenção com propofol em TIVA (*Total Intravenous Anesthesia*), estudos apontam que a redução de DE comparando sevoflurano com a anestesia com propofol em TIVA demonstram uma redução de incidência de 35% para 5% em crianças entre os 2 e os 5 anos. Em 2017, *Guo et al*, publicaram uma meta-análise que comparou as características de emergência e recobro de 5 agentes anestésicos (4 inalatórios: sevoflurano, desflurano, halotano e isoflurano) e o propofol, e os autores concluíram que o propofol demonstrou ser o mais seguro e com menos efeitos laterais em pediatria e o desflurano como sendo o com maior incidência de agitação de emergência.<sup>26</sup> Assim, analisando os resultados obtidos através da análise realizada, podemos concluir que a utilização de anestesia com propofol em TIVA se associa a uma menor incidência de DE em crianças. Um estudo realizado em 2020 analisou as diferenças de incidência de DE entre a utilização de anestesia geral inalatória por máscara e a utilização de anestesia total intravenosa (TIVA) sendo que foi utilizado sevoflurano na anestesia inalatória. Deste estudo foi concluído que doente pediátricos que foram anestesiados por via inalatória para realização de amigdalectomia apresentaram uma maior incidência e ainda uma maior pontuação na escala de gravidade de PAED do DE comparativamente às crianças que realizaram TIVA.<sup>29</sup>

Para além da sua utilização em TIVA, vimos também que o propofol poderá auxiliar na redução do DE em pediatria quando administrado em bólus no final da anestesia. Trabalhos demonstram uma redução da incidência de 58% para 29% com a utilização de um bólus de 1 mg/kg de propofol no final da cirurgia.<sup>10</sup> Uma meta-análise realizada em 2015 analisou dados de 11 estudos que demonstraram que uma dose adjuvante de propofol IV à anestesia com sevoflurano ou desflurano, seria capaz de reduzir a agitação de emergência comparativamente com a utilização de um placebo (RR = 0.56; 95% CI = 0.43–0.74; P < 0.0001).<sup>30</sup> Num estudo de 2016, *Makkar et al*, demonstraram que a incidência de DE após utilização de propofol em bólus foi de 13.9%, apresentando então uma diminuição quando comparado com os 40.6% do grupo de controlo (p= 0,004).<sup>9</sup> Em 2019, *Abbas et al*, publicaram um artigo afirmando que a incidência global da agitação de emergência de acordo com a escala PAED foi de 15,6% no grupo de crianças que realizaram reparação cirúrgica de hérnia inguinal a quem foi administrado um bólus de propofol (dose de 3mg/kg a infundir durante 3 minutos) e de 81,3% no grupo de controlo onde as crianças submetidas a cirurgia apenas realizaram anestesia com sevoflurano.<sup>18</sup> Por fim, um estudo realizado em 2020, reforça também que a administração de propofol durante um período de 3 minutos no final da anestesia com sevoflurano reduz a incidência de DE em crianças.<sup>8</sup>

## Midazolam

Este fármaco trata-se de uma benzodiazepina de curta duração de ação que é mais comumente utilizada como agente ansiolítico, sendo que pode ser utilizado também de forma a diminuir a incidência de DE. O midazolam é utilizado no período pré-anestésico de modo a reduzir a ansiedade e a melhorar o comportamento da criança aquando da indução anestésica.<sup>11</sup>

A utilização de midazolam no final do período cirúrgico em crianças revelou diminuir o aparecimento de DE sendo que, apesar de não ser tão eficaz como a clonidina, ketamina ou dexmedetomidina, consegue diminuir a incidência deste fenómeno. Um artigo de revisão publicado em 2017 afirma que a administração de midazolam 0.1 mg/kg IV no final da cirurgia diminui o DE.<sup>2</sup> Em termos da agitação de emergência, um estudo de 2019 afirma que este fenómeno ocorreu em 21 casos (52,5%) no grupo de crianças onde foi administrado midazolam IV cerca de 30 minutos antes do final do procedimento, na dose de 0,05 mg/kg, 15 casos (37,5%) no grupo com midazolam na dose de 0,1 mg/kg, e 31 casos (77,5%) no grupo de controlo apenas com sevoflurano.<sup>31</sup> Quando comparado o efeito do midazolam na redução de DE com o da melatonina administrada no período pré-operatório, num artigo de revisão publicado por *Mason et all*, a utilização de midazolam (0.5 mg oral) revelou uma incidência de 25,6% enquanto que a utilização de melatonina 0,2 e 0,4 mg/kg oral revelou uma incidência de 8,3 e 5,4%, respetivamente, mostrando assim que o midazolam terá menos efeito na redução deste fenómeno que a melatonina, quando comparando os dois fármacos.<sup>3</sup> Num estudo publicado em 2019 foi comparada a eficácia da administração de midazolam (0.03 mg/kg) com a dexmedetomidina (0.3 ug/kg) 5 minutos antes do final da cirurgia na redução do DE. A incidência de DE foi de 31.3% no grupo que recebeu midazolam e 26.5% no grupo da dexmedetomidina (P=0.668).<sup>32</sup>

## Melatonina

A melatonina é secretada pela glândula pineal apresentando vários efeitos como regulador do ciclo de sono-vigília do ritmo circadiano, exercendo ainda alguma da sua ação no sistema imunológico com um efeito anti-inflamatório sendo que na sua utilização exógena é maioritariamente utilizada como fármaco indutor do sono, não estando associados a muitos efeitos adversos como, por exemplo, depressão do centro respiratório. Um estudo realizado onde esta hormona foi utilizada de forma pré-operatória demonstrou existir um efeito preventivo para a ocorrência de DE em crianças. Porém, uma revisão sistemática publicada em 2015 sobre os seus efeitos não demonstrou esta mesma associação, sendo os seus efeitos inconclusivos. Durante esta, não foram encontradas diferenças significativas entre a utilização de melatonina ou midazolam para a prevenção deste fenómeno. Por outro lado, em 2017 foi publicado um estudo que aparentou demonstrar que a melatonina (0.2mg/kg ou 0.4 mg/kg) apresentaria melhores resultados no que

corresponde a diminuir a incidência de DE (8,3% e 5,4% respetivamente) comparativamente ao midazolam 0,5mg/kg oral (25,6%).<sup>3,6</sup>

### Ketamina

A ketamina é um fármaco analgésico e hipnótico não opióide que atua como um antagonista não competitivo dos recetores NMDA sendo que aparenta reduzir a ocorrência de DE em pediatria.<sup>8,33</sup> Esta atravessa a barreira hematoencefálica e atinge o seu efeito máximo em 1 min.

A incidência da agitação de emergência foi significativamente menor no grupo da ketamina 1 mg/kg do que no grupo do midazolam 0,1 mg/kg a 10 min e 20 min após a chegada à UCPA (P1/4 0.011 e P1/4 0.042, respetivamente).<sup>11</sup> Num artigo de revisão publicado em 2019, demonstra que a ketamina aparenta reduzir de 33.3% no grupo de controlo para 14.7% a incidência de DE no grupo onde este fármaco foi utilizado.<sup>34</sup> A ketamina tem sido também utilizada com eficácia em associação a outros fármacos como a dexmedetomidina. Num estudo publicado em 2015 foi comparada a incidência da agitação de emergência em crianças após receber ketamina 0,15 mg/kg seguido de dexmedetomidina 0,3 mg/kg i.v. (KETODEX, n = 45) ou soro fisiológico normal (Controlo, n = 47), cerca de 10 min antes do final da cirurgia, a incidência e a gravidade deste fenómeno foram mais baixas no grupo KETODEX do que nos controlos (11% vs. 47%).<sup>35</sup>

### Opióides

Os opióides, agonistas dos recetores opióides  $\mu$ , como o fentanil e o remifentanil, podem também diminuir a incidência de DE pediátrico sendo que a sua eficácia continua a ser debatida.<sup>2,33,36</sup> Uma revisão de 2017 concluiu que estes agonistas opióides diminuem significativamente a incidência de DE quando usados profilaticamente, com o fentanil a apresentar a maior redução deste fenómeno.<sup>3</sup> Nos dois estudos que reportaram scores da escala de PAED, foram obtidos valores 1,15x mais baixos com a utilização de fentanil no final da anestesia em comparação com a administração de um *placebo*.<sup>36</sup> Noutros dois estudos publicados em 2016, foi demonstrado que a incidência de DE foi significativamente inferior nos grupos com remifentanil (32%, 11/34; P=0,01) e remifentanil-alfentanil (31%, 11/35; P=0,008) comparativamente com o grupo apenas com sevoflurano (64 %, 21/33).<sup>37</sup> Uma meta-análise publicada em 2016 avaliou 19 ensaios controlados randomizados incluindo um total de 1528 doentes (857 doentes receberam terapia com opióides e 671 pacientes receberam *placebo*) quando submetidos a uma anestesia com sevoflurano. Os dados reunidos indicaram que a utilização de fentanil, remifentanil, sufentanil e alfentanil diminuíram significativamente a incidência de DE [RR = 0,49 (IC95% 0,38, 0,64), P = 0,04; RR = 0,57 (IC95% 0,33, 0,99), P = 0,19; RR = 0,18 (IC95% 0,08, 0,39), P = 0,98; e RR = 0,56 (IC95% 0,40, 0,78), P = 0,34, respetivamente]. As análises de subgrupos reforçaram a evidência de que a

administração de fentanil era mais eficaz do que os outros agonistas opioides na redução da incidência deste fenômeno após anestesia com sevoflurano.<sup>13</sup> Um estudo publicado em 2015 constatou que a administração de fentanil diminuiu as incidências de agitação de emergência (RR = 0,37, 95% CI 0,27~0,49, P<0.00001) e dor pós-operatória (RR = 0,59, 95% CI 0,41~0,85, P = 0,004) mas aumentou a incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios (PONV) (RR = 2,23, 95% CI 1,33~3,77, P = 0,003).<sup>38</sup>

### Clonidina e dexmedetomidina

Estes dois fármacos pertencem à classe dos agonistas dos recetores adrenérgicos alfa-2. Estes apresentam várias ações diferentes, sendo as mais importantes auxiliarem a sedação através da sua atuação no *locus cereuleus*, provocando um estado que se assemelha ao sono não-REM, e ainda analgesia através da alteração da condução noradrenérgica através do corno posterior da medula espinhal. Por outro lado, encontram-se associados a alguns efeitos adversos como bradicardia e hipotensão.<sup>8,14,17,39</sup> A clonidina e dexmedetomidina não se associam a depressão respiratória, oferecendo assim uma vantagem em relação aos outros fármacos anteriormente abordados com este efeito lateral associado. Estas características explicam o porquê destes fármacos serem estudados como forma de prevenção do DE em pediatria.<sup>19</sup> Apesar desta vantagem, estes estão associados a efeitos adversos que exigem precaução na sua utilização, nomeadamente hipotensão arterial mais marcada com a clonidina e bradicardia com a dexmedetomidina.

Numa meta-análise publicada em 2020 é referido que a pré-medicação com clonidina é superior ao midazolam em termos de diminuição da dor pós-operatória e DE.<sup>29</sup>

Em relação ao papel da dexmedetomidina na redução do DE, num estudo publicado em 2016, que avaliou o surgimento deste fenômeno em crianças sujeitas a cirurgia infra umbilical sob anestesia com desflurano, a incidência (IC 95%) de DE foi de 9,4% no grupo administrado com 0.3 mcg/kg de dexmedetomidina IV, 13,9% no grupo com 1 mg/kg de propofol e 40,6% no grupo de controlo que apenas recebeu solução salina 0.9% (p = 0,004).<sup>9</sup> Um estudo publicado em 2019 avaliou a eficácia da pré-medicação com dexmedetomidina por via oral no pré-operatório na incidência e gravidade da agitação de emergência em crianças submetidas a amigdalectomia sob anestesia com sevoflurano. Neste estudo as crianças foram incluídas em três grupos (n = 30) para receber 0,5 ug/kg ou 1 ug/kg de dexmedetomidina (Grupo DEX I e Grupo DEX II, respetivamente) ou solução salina (Grupo C), demonstrando vantagem da pré-medicação com dexmedetomidina por via transmucosa oral para reduzir a agitação de emergência comparativamente com a solução salina.<sup>40</sup> Em 2020, foi publicado um artigo que comparou a incidência de DE após administração pré-operatória de midazolam oral (0.5 mg/kg) vs. dexmedetomidina intranasal (2ug/kg) em crianças

submetidas a cirurgia dentária sob anestesia com propofol, sulfentanil e cisatracúrio, a incidência de agitação foi de 20% no grupo do midazolam e de 0% nas crianças sob dexmedetomidina intranasal ( $p < 0.05$ ).<sup>41</sup>

Apesar de, no geral, os artigos analisados concordarem que este fármaco é eficaz na prevenção do DE, ainda existe dúvidas em relação à dose a utilizar. Num estudo realizado por *Urits et al*, verificou-se que a dose de 0,5 mcg/kg IV de dexmedetomidina é mais eficaz na redução do DE do que uma dose IV de 0,25 mcg/kg, sendo que, não foi encontrada qualquer diferença entre uma dose de 0,5 e 1 mcg/kg.<sup>8</sup> Em 2016, outro estudo demonstrou que, em relação ao número de crianças que apresentou agitação de emergência com score na escala de PAED > 10, houve um caso (3,3%) no grupo administrado com dose de 2 mcg/kg de dexmedetomidina intranasal, quatro casos (13,3%) no grupo com 1 mcg/kg intranasal deste fármaco e 10 casos (33,3%) no grupo que apenas recebeu um *placebo*.<sup>42</sup> Este fármaco poderá ser também útil quando utilizado no início da indução da anestesia como demonstrado no estudo publicado por *Song et al*, em que, a dexmedetomidina, administrada a 0,25, 0,5, ou 1 mcg/kg, ou soro fisiológico foram infundidos intravenosamente nos grupos D0.25, D0.5, D1, tendo apresentado uma incidência de agitação de emergência de 60% no grupo com soro fisiológico, 48% no D0.25, 44% no D0.5 e 21% ( $P = 0,005$ ).<sup>43</sup> Em 2018 foi publicado um estudo que comparou a incidência de agitação de emergência após a administração de um bólus IV de dexmedetomidina em diferentes doses: grupo de controlo (grupo D1), 0.25 µg/kg (grupo D2), 0.5 µg/kg (grupo D3), 0.75 µg/kg (grupo D4) e 1 µg/kg (grupo D5) em crianças que iriam ser operadas eletivamente a hérnias inguinais, onde foi demonstrado que a incidência deste fenómeno seria menor nos grupos D4 e D5 quando comparados com os outros.<sup>44</sup> Em relação ao seu efeito nos outros *outcomes* comuns no período pós-operatório, vemos que, num estudo realizado em 2019, em comparação com o grupo de controlo, a dexmedetomidina IV administrada após a indução da anestesia diminuiu a incidência de DE (31,1% vs 53,3%;  $P=0,033$ ) e dor pós-operatória (28,9% vs 57,8%;  $P=0,006$ ), mas prolongou o tempo de extubação ( $P,0.001$ ).<sup>20</sup>

Porém, por outro lado, uma revisão sistemática e meta-análise publicada em 2019 concluiu que após anestésias gerais sob sevoflurano, o uso de dexmedetomidina se associou a uma redução da ocorrência de agitação de emergência (OR 0,16, intervalo de confiança de 95%) e náuseas e vômitos (OR 0,40, 95%), juntamente com o tempo de abertura ocular mais rápida (diferença média padronizada [SMD] 0,72, 95%, tempo de extubação encurtado (SMD 0,54, 95%) e redução da duração da permanência na UCPA (SMD 0,29, 95%) comparativamente com a utilização de um *placebo*.<sup>45</sup>

## Discussão:

### Técnicas de anestesia regional

Apesar de estas técnicas não serem o alvo desta revisão, sabendo que um dos mais estudados e prevalentes fatores de risco para a ocorrência de DE em pediatria se trata da utilização de anestésicos voláteis inalatórios como o sevoflurano e o desflurano, foi observado nesta revisão que, a utilização de técnicas de anestesia regional durante o período peri-operatório seria uma hipótese para reduzir a incidência deste fenómeno na idade pediátrica. A utilização de bloqueios de nervos periféricos demonstrou-se eficaz na redução do DE e ainda no controlo da dor pós-operatória. Um estudo publicado em 2020 afirma que foram estudadas crianças que realizaram correção cirúrgica de fenda palatina em que, a associação de bloqueadores nervosos infraorbitários provocou uma redução da incidência e a duração de DE comparativamente a quando estes não são utilizados. Esta redução parece dever-se ao facto de que a sua utilização permitiu reduzir as concentrações de sevoflurano necessárias para atingir o estado ideal de anestesia geral para a cirurgia em questão, diminuindo assim o risco de DE, além de que provavelmente permitindo um melhor controle da dor pós-operatória diminui também este fator de risco para o aparecimento de DE.<sup>8</sup>

### Propofol (TIVA) vs. Anestésicos inalatórios

A incidência de DE aumentou a partir do momento em que os fármacos anestésicos voláteis rápidos passaram a ser mais utilizados na anestesia contemporânea.<sup>5</sup> Fármacos como o sevoflurano, que se trata de um anestésico inalatório, é bastante utilizado na fase de indução e manutenção da anestesia geral em idades pediátricas. Comparando a incidência de DE após anestesia com sevoflurano ou desflurano, não aparentam existir diferenças significativas entre os efeitos sob a incidência deste fenómeno entre os 2 fármacos.<sup>46</sup> O sevoflurano é um anestésico que apresenta várias vantagens como provocar pouca irritação para as vias aéreas, estabilidade hemodinâmica e ainda baixa toxicidade. Os anestésicos inalatórios, como referido, apesar de apresentarem várias vantagens em relação a outros agentes anestésicos utilizados, encontram-se mais associados a agitação e *delirium* na fase de emergência.<sup>7,13</sup> Uma meta-análise de 23 estudos demonstrou que o DE era mais comum quando se utilizava sevoflurano comparativamente ao halotano, porém esta diferença não parece explicar-se apenas pela velocidade de recuperação, tendo em conta, que a anestesia com manutenção com propofol, cujo término permite uma rápida recuperação após a anestesia, causa menos DE do que anestésicos inalatórios. Por outro lado, verificou-se ainda que, reduzindo a velocidade da recuperação da consciência com a titulação gradual da administração de sevoflurano, não se diminuiu a incidência de DE.<sup>5</sup>



Numa revisão realizada em 2016 foi recomendado que deverá ser utilizado propofol para indução e manutenção de anestesia, ou que este seja administrado no final da cirurgia, numa pequena dose, de modo a reduzir a incidência de DE. Esta recomenda ainda que se for utilizado sevoflurano, deverá ser considerada a adição de outros fármacos adjuvantes como a clonidina, dexmedetomidina ou fentanil em qualquer momento durante anestesia ou midazolam/ketamina no final da cirurgia para diminuir o aparecimento de DE. A mesma revisão afirma ainda que o halotano, apesar de prevenir a ocorrência de DE, não deve ser utilizado pois apresenta diversos efeitos adversos como o seu potencial arritmogénico que podem revelar-se fatais para a criança.

Com a confirmação de que os agentes anestésicos voláteis inalatórios estão mais associados ao aparecimento de DE, pensou-se que outros esquemas de anestesia geral poderiam diminuir este fenómeno como a utilização de técnicas anestésicas de TIVA.<sup>47</sup> Così et al relataram que apenas anestésias baseadas em propofol teriam menor incidência de DE do que sevoflurano.

Este é frequentemente usado em sedação consciente e em fase de indução/manutenção de anestesia geral. Vários estudos avaliaram a utilização deste fármaco para a prevenção de DE sendo que demonstraram resultados positivos na redução deste fenómeno. Assim, o propofol aparenta apresentar um menor risco de desenvolver DE do que o sevoflurano.<sup>9,48</sup>

Assim, vemos que o propofol pode ser utilizado na prevenção de DE como TIVA ou administrado IV no final da cirurgia em anestésias com agentes inalatórios. Nos artigos analisados vemos que a anestesia geral em TIVA revela uma menor incidência deste fenómeno quando comparado com a anestesia realizada com anestésicos inalatórios como o sevoflurano ou o desflurano. Em relação à administração de propofol IV no final da cirurgia, é ainda discutido se seria mais eficaz o bólus único de propofol ou uma infusão contínua no final da cirurgia, sendo que ambas as formas de administração deste fármaco revelaram diminuir a incidência de DE. Apesar de os estudos encontrados sugerirem um bólus de 1mg/kg ou de 3mg/kg durante 3 minutos no final da cirurgia, a forma ideal de prevenção ainda se encontra por definir sendo necessários mais estudos.

### Midazolam

Num artigo de 2018 onde se avaliou a eficácia do midazolam em diminuir a ansiedade da criança demonstrou-se que este fármaco é eficaz na diminuição do DE após anestesia geral, mas, não foram demonstradas diferenças na frequência de diagnósticos de DE com a utilização da escala de PAED<sup>49</sup>.

Este fármaco quando usado como sedativo oral no período pré-operatório aparenta diminuir a ocorrência de DE com a utilização de sevoflurano. Para além disso, a sua utilização no final da cirurgia tem-se demonstrado eficaz em reduzir este fenómeno. A administração de midazolam 30 minutos antes do final da cirurgia em crianças não colaborantes que foram

intervencionadas com procedimentos dentários após anestesia geral com sevoflurano, diminuiu a incidência de DE.<sup>2,31</sup>

Mais recentemente, começou a ser utilizada a dexmedetomidina que provoca um certo nível de sedação pré-operatória e, principalmente, melhora a qualidade do período de recuperação pós-anestésica da criança. Comparativamente com o midazolam, a dexmedetomidina nasal não é irritante, mas, aparenta apresentar um início de ação mais tardio. O midazolam parece então ser útil para a diminuição do fenómeno de DE mas a sua eficácia comparativamente a dexmedetomidina ainda necessita de ser melhor estudada.<sup>8</sup>

Apesar de existirem vários estudos que referem os benefícios da utilização de midazolam IV (0.1 mg/kg) no final da cirurgia de modo a diminuir a ocorrência de DE, alguns estudos referem que o midazolam não demonstra evidência suficiente para ser recomendado para a prevenção deste fenómeno, apresentando ainda vários efeitos adversos como o aparecimento de náuseas, vômitos, dor no pós-operatório e pode ainda provocar um aumento do tempo de permanência em UCPA.<sup>7,26</sup>

### Melatonina

Nesta revisão observamos então que os diferentes estudos e revisões analisadas demonstram que ainda não existem consensos acerca do uso da melatonina como fármaco que possa reduzir a incidência de DE. Por um lado, em alguns estudos vimos que esta poderá ser tão eficaz como midazolam, mas noutros, esta característica de prevenção não foi identificada. Assim, a melatonina poderá ser um fármaco que deverá ser melhor estudado para este fim de prevenção, pois poderá apresentar vantagens neste campo relativamente a outros fármacos considerados para esta finalidade.<sup>3,6</sup>

### Ketamina

A sua utilização oral (6mg/kg) mostrou reduzir a agitação de emergência em crianças que iriam realizar amigdalectomia sob anestesia com desflurano sem atrasar a recuperação. Um estudo realizado em 2016 que comparou a capacidade de prevenção de DE da ketamina e do midazolam após cirurgia oftálmica onde foi utilizado sevoflurano, demonstrou que a ketamina teria um efeito superior.<sup>11</sup> Além disso, a sua administração intranasal de 2 mg/kg aparenta também ser eficaz.<sup>2</sup>

Numa meta-análise de 13 estudos acerca dos efeitos da ketamina na agitação de emergência em crianças, publicada em 2019, a ketamina aparenta ser um bom fármaco para prevenir esta complicação pós-anestésica reduzindo de 33.3% no grupo de controlo para 14.7% de incidência de DE no grupo onde foi utilizada ketamina. Este fármaco não aparenta associar-se ao aparecimento dos efeitos adversos de náuseas e vômitos no período pós-operatório, nem a

laringospasmo. Apesar deste fármaco aparentar ser eficaz na redução do DE em pediatria, sendo até mais eficaz do que outros potenciais métodos de prevenção farmacológicos como o midazolam, continua a ser necessário mais estudos para aumentar a certeza no benefício da utilização da ketamina em cirurgias pediátricas de modo a diminuir a incidência deste fenómeno e também de modo a definir a dose mais eficaz para este objetivo.<sup>34</sup> Para além disso, a sua associação (0.15 mg/kg IV) com a dexmedetomidina aparenta ser eficaz na redução do DE.

### Opióides

Os opióides, agonistas dos recetores opioides  $\mu$ , como fentanil e o remifentanil, podem também diminuir a incidência de DE pediátrica sendo que a sua eficácia continua a ser debatida.<sup>2,33,36</sup> Numa meta-análise realizada em 2015 sugeriu-se que o fentanil intranasal ou IV poderia ser eficaz em prevenir o DE em crianças após anestesia com sevoflurano. O fentanil apresenta uma duração de ação de cerca de 1 hora, sendo ideal para cirurgias de ambulatório ou de curta duração comparativamente com a dexmedetomidina cuja semivida de eliminação é de 1.8 horas. O risco de émise deve ser considerado aquando da utilização deste fármaco.<sup>13,38</sup>

Foram ainda testados, em 2016, os efeitos do remifentanil e remifentanil+alfentanil sobre a incidência de DE em crianças entre os 3 e os 9 anos após cirurgia oftálmica com anestesia geral com sevoflurano. A partir deste estudo concluiu-se que a administração de remifentanil diminuiu a incidência deste fenómeno sem provocar alterações hemodinâmicas no doente, mas, a associação com alfentanil não demonstrou benefícios comparativamente com o remifentanil isolado. Assim sendo, a associação dos 2 fármacos opióides não parece ter benefício.<sup>37</sup>

Tal como o fentanil, o remifentanil é bastante utilizado no contexto peri-operatório pois apresenta um rápido início de ação e pouca acumulação no organismo da criança. Contudo, existem estudos com resultados dispares. Dong et al mostrou que a infusão de remifentanil (1  $\mu$ g/kg/min) diminuiu a incidência de DE. Por outro lado, Ozturk et al descobriu que a adição em bólus de 1  $\mu$ g/kg seguido de infusão continua de 0.15  $\mu$ g/kg/min de remifentanil aumentou o DE.<sup>15</sup>

Atendendo à escala PAED, o fentanil aparenta ser o fármaco com melhores resultados na diminuição da severidade do DE comparativamente ao remifentanil ou ao alfentanil. Assim, opioides como fentanil demonstraram em quase todos os artigos analisados que são agentes eficazes quando administrados profilaticamente de modo a reduzir a incidência de DE.<sup>8,50</sup> Apesar de aparentarem ser eficaz também provocaram um aumento dos efeitos adversos no período pós-operatório como o aparecimento de náuseas e vômitos nesse período.

### Clonidina e dexmedetomidina

A clonidina é então proposta como método farmacológico de prevenção da ocorrência de DE na população pediátrica. Trata-se de um agente farmacológico com excelentes propriedades analgésicas e ansiolíticas sendo que é monetariamente mais acessível quando comparada com a dexmedetomidina.<sup>2</sup> Em comparação com o midazolam, a clonidina demonstrou ser mais eficaz na prevenção do DE e da dor pós-operatória do que este último fármaco. Este fármaco é aceite como forma de redução da incidência deste fenómeno após anestesia geral com sevoflurano. Em 2018 foi estudado se um bólus deste fármaco, 20 minutos previamente ao final de uma cirurgia em que a criança foi submetida a anestesia com sevoflurano, seria eficaz em reduzir a incidência de DE, o que se veio a confirmar onde a taxa de incidência após a utilização da clonidina foi de 25% comparativamente com a utilização de placebo que foi de 47%. Apesar de existirem evidências a favor deste fármaco ser utilizado para prevenção do DE em crianças, aparentemente não será a melhor opção quando comparado com outros fármacos para este efeito.<sup>3,17</sup>

Comparativamente com a clonidina, a dexmedetomidina apresenta uma menor semivida e menor ocorrência de efeitos adversos. Apesar de se acreditar que este fármaco se encontra associado a um maior tempo até à extubação, recuperação da anestesia e estadia na UCPA (unidade de cuidados pós-anestésicos), foram analisados alguns artigos que afirmam que este fármaco não provoca aumento significativo do tempo de recuperação como por exemplo, um estudo publicado em 2018 que afirma que o uso de dexmedetomidina intranasal 2mcg/kg, 25 a 40 minutos antes da indução anestésica reduz a incidência de DE sem prolongar o tempo de recuperação após a cirurgia.<sup>14,16,19,20,42,51</sup> Esta apresenta uma afinidade 8 vezes superior à clonidina para os recetores adrenérgicos alfa-2. Para além disso, numa meta análise realizada em 2019, foi demonstrado que a dexmedetomidina seria mais eficaz do que a clonidina no que toca à redução da incidência de DE.

Mais que isso, tendo em conta os artigos analisados nesta revisão, este fármaco aparenta apresentar resultados superiores a todos os outros fármacos que são tidos como eficazes para a redução deste fenómeno sendo bastante promissor.<sup>3,33,52-54</sup>

A dexmedetomidina revelou-se bastante eficaz então na redução do DE após anestesia geral com sevoflurano e desflurano em diferentes tipos de cirurgia.<sup>9,20,42,43,55-59</sup> Uma das possíveis explicações para esta eficácia pode-se dever ao facto que este fármaco diminui a dose necessária de sevoflurano a ser administrada para realizar o procedimento cirúrgico e também pelo diferente mecanismo de ação que apresenta.<sup>8</sup> Para além disso, num estudo realizado em 2018 em que se testou a eficácia de uma dose de 1mcg/kg IV de dexmedetomidina na redução do DE em pediatria após anestesia geral no esquema TIVA com propofol e remifentanil para a realização de uma amigdalectomia, demonstrou que este fármaco seria também eficaz na redução do DE após esta forma de anestesia geral.<sup>19</sup>

Foram adquiridos ainda resultados discordantes em relação à dose a administrar deste fármaco e a qual seria a mais eficaz em balancear os seus benefícios de prevenção de DE e os seus efeitos adversos.<sup>60</sup> Um estudo realizado em 2016 demonstrou que uma pequena dose de dexmedetomidina (0.3 mcg/kg IV) em 5 minutos, 15 minutos antes do final da cirurgia, reduziu a incidência de DE em crianças após anestesia com desflurano.<sup>9</sup> Nesse mesmo ano outro artigo demonstrou que a dexmedetomidina diminuía a incidência de DE, sendo que a dose de 1 mcg/kg IV apresentou melhores resultados do que outras doses em crianças que realizaram cirurgia para correção do estrabismo sob anestesia com desflurano.<sup>43</sup>

Contudo, atualmente, uma das doses que se encontra mais aceita e melhor estudada trata-se de 0.5 µg/kg IV. Esta dose permite uma redução da incidência de DE sendo que não apresenta grandes efeitos adversos.<sup>8,20</sup> A dexmedetomidina aparenta então ser o fármaco mais eficaz em reduzir a incidência de DE na população pediátrica, sendo que também apresenta um baixo número de efeitos adversos quando é utilizada.<sup>54,59,61-64</sup>

## Conclusão

O DE em pediatria é então uma complicação que ocorre no período de recuperação pós-operatório sendo mais comum quando se utiliza anestesia geral com agentes voláteis como o sevoflurano e o desflurano, quando existe ansiedade pré-operatória e ainda quando a cirurgia a ser realizada é oftálmica ou de ORL. Como já referido este fenómeno provoca uma alteração da consciência e da capacidade de interagir com o ambiente e as pessoas em seu redor, presença de choro inconsolável e ainda execução de movimentos involuntários como lançar a cabeça para trás e pontapear sem intenção. Estes sintomas podem provocar então complicações para a própria criança e também para os seus familiares. Trata-se de um fenómeno que provoca insatisfação por parte de todas as partes envolvidas e aumenta o custo com os serviços de saúde visto ser necessário um maior período de permanência na UCPA e uma maior vigilância da criança durante a sua ocorrência. Poderá ainda estar associado a uma maior incidência de alterações comportamentais a longo prazo. Assim, torna-se imperativo rever a evidência atual sobre quais as melhores medidas de prevenção que permitam diminuir o aparecimento do DE.

As medidas não farmacológicas envolvem então melhorar a condição psicológica da criança previamente à administração da anestesia geral sendo que a presença dos pais durante a indução da anestesia poderá ser benéfica como medida de prevenção do DE. Para além disso, uma visita prévia à sala operatória e a visualização de vídeos podem também diminuir a ansiedade pré-operatória, diminuindo assim a ocorrência de DE.

Em relação às medidas farmacológicas de prevenção deste fenómeno, existe a possibilidade de diminuir a utilização de anestésicos inalatórios, que corresponde a um fator promotor do DE, através da alteração do esquema de anestesia geral utilizado para TIVA (*Total Intravenous Anesthesia*) ou ainda a associação de técnicas de anestesia regional que permitam reduzir as concentrações de sevoflurano/desflurano necessárias para atingir o estado requerido para a realização da intervenção.

Vemos ainda que a utilização de outros fármacos durante a cirurgia pode ser benéfica como modo de prevenção. Fármacos como o remifentanil e fentanil, a melatonina, propofol, midazolam, clonidina ou a dexmedetomidina poderão ser uteis para este objetivo, mas, ainda não existe um consenso acerca de qual dos métodos será mais fiável sendo necessário uma maior análise e novos estudos para se poder afirmar com certeza qual a melhor estratégia para prevenir a ocorrência do DE.

Apesar de ainda não existir consenso, dos fármacos anteriormente referidos e abordados nesta revisão, a dexmedetomidina aparenta ser o fármaco mais eficaz na redução do DE, pois auxilia

na analgesia do doente e apresenta um perfil relativamente seguro em relação aos efeitos adversos. Apesar disso, poderá associar-se a um aumento do tempo de recuperação após a anestesia e um maior período de permanência na UCPA, sendo ainda discordantes os dados relativos a estas questões. De qualquer das formas, a dexmedetomidina é altamente recomendada em doentes com elevado risco de DE tanto como medicação no período pré-operatório como durante a cirurgia

No futuro da prevenção do DE na população pediátrica é imperativo encontrar estratégias de identificação das crianças com elevado risco de apresentarem este fenómeno, delinear métodos de reconhecimento precoce e ainda realizar mais pesquisa acerca de quais os fármacos mais benéficos para a prevenção do DE de modo a obter um consenso acerca de qual o mais eficaz.

## Bibliografia

1. Menser CS, H. Emergence Agitation and Delirium: Considerations for Epidemiology and Routine Monitoring in Pediatric Patients. *Local Reg Anesth.* 2020;13:73-83.
2. Nair SW, A. Emergence delirium after paediatric anaesthesia: new strategies in avoidance and treatment. 2017.
3. Mason KP. Paediatric emergence delirium: a comprehensive review and interpretation of the literature. *Br J Anaesth.* Mar 1 2017;118(3):335-343.
4. Jalili S, Esmaeili A, Kamali K, Rashtchi V. Comparison of effects of propofol and ketofol (Ketamine-Propofol mixture) on emergence agitation in children undergoing tonsillectomy. *Afr Health Sci.* Mar 2019;19(1):1736-1744.
5. Frederick HJ, Wofford K, de Lisle Dear G, Schulman SR. A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Depth of Anesthesia on Emergence Agitation in Children. *Anesth Analg.* Apr 2016;122(4):1141-1146.
6. Mihara T, Nakamura N, Ka K, Oba MS, Goto T. Effects of melatonin premedication to prevent emergence agitation after general anaesthesia in children: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol.* Dec 2015;32(12):862-871.
7. Driscoll JN, Bender BM, Archilla CA, et al. Comparing incidence of emergence delirium between sevoflurane and desflurane in children following routine otolaryngology procedures. *Minerva Anesthesiol.* Apr 2017;83(4):383-391.
8. Urits I, Peck J, Giacomazzi S, et al. Emergence Delirium in Perioperative Pediatric Care: A Review of Current Evidence and New Directions. *Adv Ther.* May 2020;37(5):1897-1909.
9. Makkar JK, Bhatia N, Bala I, Dwivedi D, Singh PM. A comparison of single dose dexmedetomidine with propofol for the prevention of emergence delirium after desflurane anaesthesia in children. *Anaesthesia.* Jan 2016;71(1):50-57.
10. Moore AD, Anghelescu DL. Emergence Delirium in Pediatric Anesthesia. *Paediatr Drugs.* Feb 2017;19(1):11-20.
11. Kim KM, Lee KH, Kim YH, Ko MJ, Jung JW, Kang E. Comparison of effects of intravenous midazolam and ketamine on emergence agitation in children: Randomized controlled trial. *J Int Med Res.* Apr 2016;44(2):258-266.
12. Lim BG, Lee IO, Ahn H, et al. Comparison of the incidence of emergence agitation and emergence times between desflurane and sevoflurane anesthesia in children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* Sep 2016;95(38):e4927.
13. Tan Y, Shi Y, Ding H, Kong X, Zhou H, Tian J.  $\mu$ -Opioid agonists for preventing emergence agitation under sevoflurane anesthesia in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth.* Feb 2016;26(2):139-150.
14. Bedirli N, Akçabay M, Emik U. Tramadol vs dexmedetomidine for emergence agitation control in pediatric patients undergoing adenotonsillectomy with sevoflurane anesthesia: prospective randomized controlled clinical study. *BMC Anesthesiol.* Mar 11 2017;17(1):41.
15. Choi EK, Lee S, Kim WJ, Park SJ. Effects of remifentanyl maintenance during recovery on emergence delirium in children with sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth.* Aug 2018;28(8):739-744.
16. Li LQ, Wang C, Xu HY, Lu HL, Zhang HZ. Effects of different doses of intranasal dexmedetomidine on preoperative sedation and postoperative agitation in pediatric with total intravenous anesthesia undergoing adenoidectomy with or without tonsillectomy. *Medicine (Baltimore).* Sep 2018;97(39):e12140.
17. Ydemann M, Nielsen BN, Henneberg S, et al. Intraoperative clonidine for prevention of postoperative agitation in children anaesthetised with sevoflurane (PREVENT AGITATION): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Child Adolesc Health.* Jan 2018;2(1):15-24.



18. Abbas MS, El-Hakeem EEA, Kamel HE. Three minutes propofol after sevoflurane anesthesia to prevent emergence agitation following inguinal hernia repair in children: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* Jun 2019;72(3):253-259.
  19. Tsiotou AG, Malisiova A, Kouptsova E, Mavri M, Anagnostopoulou M, Kalliardou E. Dexmedetomidine for the reduction of emergence delirium in children undergoing tonsillectomy with propofol anesthesia: A double-blind, randomized study. *Paediatr Anaesth.* Jul 2018;28(7):632-638.
  20. Shi M, Miao S, Gu T, Wang D, Zhang H, Liu J. Dexmedetomidine for the prevention of emergence delirium and postoperative behavioral changes in pediatric patients with sevoflurane anesthesia: a double-blind, randomized trial. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:897-905.
  21. Turkel SB. Pediatric Delirium: Recognition, Management, and Outcome. *Curr Psychiatry Rep.* Nov 7 2017;19(12):101.
  22. Sola C, Lefauconnier A, Bringuier S, Raux O, Capdevila X, Dadure C. Childhood preoperative anxiolysis: Is sedation and distraction better than either alone? A prospective randomized study. *Paediatr Anaesth.* Aug 2017;27(8):827-834.
  23. Oh S-TP, J. Y. Postoperative delirium. 2018.
  24. Vlisides PA, M. Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium
- 2019.
25. Moher D LA, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009.
  26. Guo J, Jin X, Wang H, et al. Emergence and Recovery Characteristics of Five Common Anesthetics in Pediatric Anesthesia: a Network Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* Aug 2017;54(6):4353-4364.
  27. Wang X, Deng Q, Liu B, Yu X. Preventing Emergence Agitation Using Ancillary Drugs with Sevoflurane for Pediatric Anesthesia: A Network Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* Nov 2017;54(9):7312-7326.
  28. Tan D, Xia H, Sun S, Wang F. Effect of ancillary drugs on sevoflurane related emergence agitation in children undergoing ophthalmic surgery: a Bayesian network meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* Aug 1 2019;19(1):138.
  29. Peker K, Polat R. Effects of intravenous and mask induction on post-operative emergence delirium in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy. *Ir J Med Sci.* Aug 2020;189(3):1061-1068.
  30. Jiang S, Liu J, Li M, Ji W, Liang J. The efficacy of propofol on emergence agitation--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand.* Nov 2015;59(10):1232-1245.
  31. Kawai M, Kurata S, Sanuki T, et al. The effect of midazolam administration for the prevention of emergence agitation in pediatric patients with extreme fear and non-cooperation undergoing dental treatment under sevoflurane anesthesia, a double-blind, randomized study. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1729-1737.
  32. Cho EA, Cha YB, Shim JG, Ahn JH, Lee SH, Ryu KH. Comparison of single minimum dose administration of dexmedetomidine and midazolam for prevention of emergence delirium in children: a randomized controlled trial. *J Anesth.* Feb 2020;34(1):59-65.
  33. Fang XZ, Gao J, Ge YL, Zhou LJ, Zhang Y. Network Meta-Analysis on the Efficacy of Dexmedetomidine, Midazolam, Ketamine, Propofol, and Fentanyl for the Prevention of Sevoflurane-Related Emergence Agitation in Children. *Am J Ther.* Jul-Aug 2016;23(4):e1032-1042.
  34. Ng KT, Sarode D, Lai YS, Teoh WY, Wang CY. The effect of ketamine on emergence agitation in children: A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth.* Dec 2019;29(12):1163-1172.

35. Hadi SM, Saleh AJ, Tang YZ, Daoud A, Mei X, Ouyang W. The effect of KETODEX on the incidence and severity of emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy using sevoflurane based-anesthesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. May 2015;79(5):671-676.
36. Kim N, Park JH, Lee JS, Choi T, Kim MS. Effects of intravenous fentanyl around the end of surgery on emergence agitation in children: Systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. Sep 2017;27(9):885-892.
37. Choi YH, Kim KM, Lee SK, et al. Effects of remifentanyl and remifentanyl-alfentanil administration on emergence agitation after brief ophthalmic surgery in children. *BMC Anesthesiol*. Aug 2 2016;16(1):50.
38. Shi F, Xiao Y, Xiong W, Zhou Q, Yang P, Huang X. Effects of Fentanyl on Emergence Agitation in Children under Sevoflurane Anesthesia: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135244.
39. Mondardini MC, Amigoni A, Cortellazzi P, et al. Intranasal dexmedetomidine in pediatrics: update of current knowledge. *Minerva Anestesiol*. Dec 2019;85(12):1334-1345.
40. Abdel-Ghaffar HS, Abdel-Wahab AH, Roushdy MM. [Oral trans-mucosal dexmedetomidine for controlling of emergence agitation in children undergoing tonsillectomy: a randomized controlled trial]. *Rev Bras Anestesiol*. Sep-Oct 2019;69(5):469-476.
41. Wang L, Huang L, Zhang T, Peng W. Comparison of Intranasal Dexmedetomidine and Oral Midazolam for Premedication in Pediatric Dental Patients under General Anesthesia: A Randomised Clinical Trial. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5142913.
42. Lin Y, Chen Y, Huang J, et al. Efficacy of premedication with intranasal dexmedetomidine on inhalational induction and postoperative emergence agitation in pediatric undergoing cataract surgery with sevoflurane. *J Clin Anesth*. Sep 2016;33:289-295.
43. Song IA, Seo KS, Oh AY, et al. Dexmedetomidine Injection during Strabismus Surgery Reduces Emergence Agitation without Increasing the Oculocardiac Reflex in Children: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162785.
44. Chen F, Wang C, Lu Y, Huang M, Fu Z. Efficacy of different doses of dexmedetomidine as a rapid bolus for children: a double-blind, prospective, randomized study. *BMC Anesthesiol*. Aug 7 2018;18(1):103.
45. Tang W, He D, Liu Y. Effect of Dexmedetomidine in children undergoing general anaesthesia with sevoflurane: a meta-analysis and systematic review. *J Int Med Res*. Jun 2020;48(6):300060520927530.
46. Kim EH, Song IK, Lee JH, et al. Desflurane versus sevoflurane in pediatric anesthesia with a laryngeal mask airway: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2017;96(35):e7977.
47. Hong H, Hahn S, Choi Y, et al. Evaluation of Propofol in Comparison with Other General Anesthetics for Surgery in Children Younger than 3 Years: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci*. Apr 22 2019;34(15):e124.
48. van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA. Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. Jul 2015;25(7):668-676.
49. Hanna AH, Ramsingh D, Sullivan-Lewis W, et al. A comparison of midazolam and zolpidem as oral premedication in children, a prospective randomized double-blinded clinical trial. *Paediatr Anaesth*. Dec 2018;28(12):1109-1115.
50. Kim HJ, Kim MS, Kim HY, et al. Effect of Timing of Intravenous Fentanyl Administration on the Incidence of Posttonsillectomy Nausea and Vomiting. *Laryngoscope*. Dec 2020;130(12):2900-2905.
51. Abdel-Rahman KA, Abd-Elshafy SK, Sayed JA. [Effect of two different doses of dexmedetomidine on the incidence of emergence agitation after strabismus surgery: a randomized clinical trial]. *Rev Bras Anestesiol*. Nov-Dec 2018;68(6):571-576.

52. Wang W, Huang P, Gao W, et al. Efficacy and Acceptability of Different Auxiliary Drugs in Pediatric Sevoflurane Anesthesia: A Network Meta-analysis of Mixed Treatment Comparisons. *Sci Rep*. Nov 10 2016;6:36553.
53. Rao Y, Zeng R, Jiang X, Li J, Wang X. The Effect of Dexmedetomidine on Emergence Agitation or Delirium in Children After Anesthesia-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Front Pediatr*. 2020;8:329.
54. Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128450.
55. Sun Y, Liu J, Yuan X, Li Y. Effects of dexmedetomidine on emergence delirium in pediatric cardiac surgery. *Minerva Pediatr*. Jun 2017;69(3):165-173.
56. Cho JE, Kim JY, Park SJ, Kil HK. The Effect of 1 µg/kg Dexmedetomidine Combined with High-Volume/Low-Concentration Caudal Ropivacaine in Children Undergoing Ambulatory Orchiopexy. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(7):1020-1025.
57. Di M, Han Y, Yang Z, et al. Tracheal extubation in deeply anesthetized pediatric patients after tonsillectomy: a comparison of high-concentration sevoflurane alone and low-concentration sevoflurane in combination with dexmedetomidine pre-medication. *BMC Anesthesiol*. Feb 21 2017;17(1):28.
58. Yao Y, Yu C, Zhang X, Guo Y, Zheng X. Caudal and intravenous dexmedetomidine similarly prolong the duration of caudal analgesia in children: A randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. Oct 2018;28(10):888-896.
59. Lundblad M, Marhofer D, Eksborg S, Lönnqvist PA. Dexmedetomidine as adjunct to ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for pediatric inguinal hernia repair: an exploratory randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. Sep 2015;25(9):897-905.
60. Zhu M, Wang H, Zhu A, Niu K, Wang G. Meta-analysis of dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles in children after sevoflurane anesthesia: different administration and different dosage. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123728.
61. Moheimani H, Yaseri M. Dexamethasone Reduces Postoperative Nausea in Pediatric Upper Endoscopy With Deep Sedation: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Sep 2019;69(3):281-286.
62. Lin L, Yueming Z, Meisheng L, Jiexue W, Yang J. [Effect of dexmedetomidine on emergence agitation after general anesthesia in children undergoing odontotherapy in day-surgery operating room]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. Dec 1 2017;35(6):613-617.
63. Li S, Liu T, Xia J, Jia J, Li W. Effect of dexmedetomidine on prevention of postoperative nausea and vomiting in pediatric strabismus surgery: a randomized controlled study. *BMC Ophthalmol*. Mar 5 2020;20(1):86.
64. Hauber JA, Davis PJ, Bendel LP, et al. Dexmedetomidine as a Rapid Bolus for Treatment and Prophylactic Prevention of Emergence Agitation in Anesthetized Children. *Anesth Analg*. Nov 2015;121(5):1308-1315.

## Tabelas

Tabela I: Características clínicas do *delirium de emergência*

Incapacidade de contacto visual;
Movimentos despropositados;
Choro inconsolável;
Pontapear;
Lançar cabeça para trás;
Desorientação;
Irritabilidade;
Incapacidade de interagir com o ambiente;
Alteração da resposta a estímulos.

Tabela II: Escala PAED para diagnóstico de *Delirium de emergência* <sup>2</sup>

Comportamento	Não de todo	Um pouco	Ocasionalmente	Frequentemente	Quase sempre
Contacto visual	4	3	2	1	0
Movimentos propositados	4	3	2	1	0
Reação ao ambiente	4	3	2	1	0
Inquietação	0	1	2	3	4
Choro inconsolável	0	1	2	3	4

Tabela III: Critérios de inclusão e exclusão dos artigos selecionados

Critérios de inclusão e exclusão de artigos na Revisão
<p>Critérios de inclusão</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos de revisão, meta-análises e estudos clínicos controlados randomizados</li><li>• Artigos de língua inglesa</li><li>• Publicados entre 01/01/2015 e 30/09/2020</li><li>• Artigos que exploram métodos farmacológicos de redução do <i>delirium</i> de emergência</li></ul> <p>Critérios de exclusão</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Artigos escritos em língua não inglesa</li><li>• Artigos duplicados</li><li>• Artigos que se especificam na prevenção não farmacológica de delirium de emergência</li><li>• Artigos que abordam delirium de emergência em adultos e/ou cuidados intensivos</li></ul>

## Figura

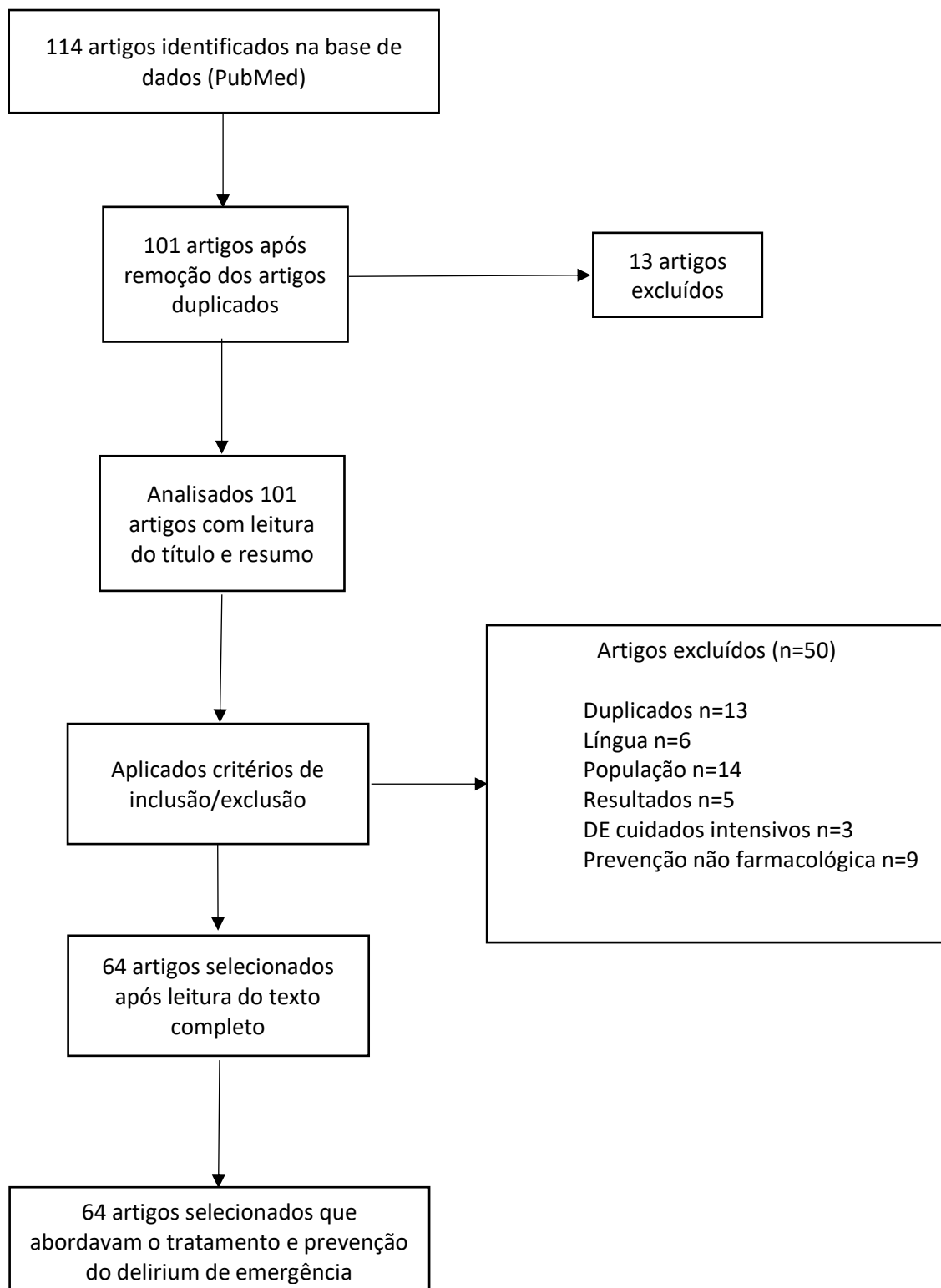


Figura 1: Fluxograma PRISMA dos métodos de exclusão