

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**IMPACTO DA MEDICAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA NA ANSIEDADE PRÉ-
OPERATÓRIA E NO DELÍRIO PÓS-OPERATÓRIO DE CRIANÇAS
SUBMETIDAS À CIRURGIA AMBULATORIAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Maira Isis dos Santos Stangler

Orientador: Prof. Dr. Wolnei Caumo

Porto Alegre, janeiro de 2011

S785i Stangler, Maira Isis dos Santos

Impacto da medicação pré-anestésica na ansiedade pré-operatória e no delírio pós-operatório de crianças submetidas à cirurgia ambulatorial / Maira Isis dos Santos Stangler; orient. Wolnei Caumo. – 2011.
80 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Medicação pré-anestésica 2. Anestesia 3. Cirurgia ambulatorial 4. Criança 5. Delírio 6. Ansiedade 7. Período pós-operatório 8. Período pré-operatório I. Caumo, Wolnei II. Título.

NLM: WO 234

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**Há homens que lutam por um dia e são bons;
Há outros que lutam por um ano e são melhores;
Há aqueles que lutam por muitos anos e são muito bons;
Porém há homens que lutam por toda a vida:
Esses são imprescindíveis.**

(Bertold Brecht)

**Ao meu marido, ao meu filho e aos meus enteados,
pela paciência da espera, pelo carinho, compreensão e amor.**

Aos meus pais por toda a educação e sabedoria que recebi.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Wolnei Caumo, meu orientador, pela confiança e conhecimentos acrescentados, compreensão e paciência com minhas dificuldades e cuja dedicação é incansável. Que continues desenvolvendo este trabalho e oferecendo incentivo, amizade e ensinamentos para crescimento das pessoas que lhe rodeiam; obrigada por tudo.

À Professora Izabel Cristina, minha co-orientadora, por toda a paciência e sugestões durante o desenvolvimento desta dissertação.

À minha amiga Daniela Wolfchuk, que me integrou ao grupo de Dor e Neuromodulação, por todo o incentivo, apoio e dedicação durante a elaboração desta pesquisa.

Aos meus revisores, Professora Maria, por uma experiência maravilhosa com nossa língua portuguesa e *Teacher Jonathan*, por ser tão claro em tão pouco tempo.

Ao Grupo Dor e Neuromodulação, a todos os colegas e em especial à Mirella, por toda a parceria e colaboração durante toda esta etapa.

Aos pacientes da pesquisa e seus pais, aos funcionários e colegas do Hospital da Criança Santo Antônio, pela colaboração e empenho em permitir todos os passos necessários para que este estudo fosse realizado por completo.

À gerente do Hospital da Criança Santo Antônio, minha chefe Lana, pela compreensão e apoio para realização deste mestrado.

Aos alunos que desenvolveram suas tarefas com muita responsabilidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto

Alegre, por oportunizarem meu crescimento científico.

A todas as pessoas que contribuíram de alguma maneira para a conclusão deste trabalho, seja por apoio, palavra, oração ou simplesmente um abraço.

A Deus, por me manter sempre no caminho correto e me dando forças para prosseguir.

Obrigada a todos.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO	8
LISTA DE TABELAS DO ARTIGO.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	11
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	19
2.2 ANSIEDADES PERIOPERATÓRIA EM CRIANÇAS	21
2.3 AGITAÇÃO AO DESPERTAR EM CRIANÇAS ANESTESIADAS	22
2.4 ASPECTOS IMPORTANTES DA PRÉ-MEDICAÇÃO	24
2.4.1 Midazolam.....	26
2.4. 2 Melatonina.....	27
2.4.3 Clonidina	27
2.4.4 Cetamina.....	29
3 MARCO TEÓRICO.....	31
4 JUSTIFICATIVA	34
5 OBJETIVOS	36
5.1 OBJETIVO GERAL.....	37
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
6 ARTIGO EM INGLÊS	43
7 CONCLUSÕES	44
8 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	72
ANEXOS.....	74
ANEXO A – Consentimento Informado	75
ANEXO B – Questionário para avaliação de nível sócio-econômico e história pregressa	77
ANEXO C – Questionário de temperamento da criança (EASI)	78
ANEXO D – Escalas de avaliação.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

MDZ – Midazolam

PAED - *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium*

NMDAR - N-metil-D-aspartato

MYPAS – *Modified Yale Preoperative Anxiety Scale*

CHEOPS - *Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*

EASI - *Scale of child temperament*

SR – Sala de Recuperação

LISTA DE ABREVIATURAS DO ARTIGO

ED – *Emergence delirium*

CHEOPS - *Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*

PAED - *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium*

MYPAS – *Modified Yale Preoperative Anxiety Scale*

EASI - *Scale of child temperament*

OR – *surgical room*

NNT - *Needed to treat number*

STAI - *The State-Trait Anxiety Inventory*

PACU - *Postanesthesia Care Unit*

ANOVA - *Analysis of variance*

ES - *Effect sizes*

RR - *Relative risk*

GABA - *Gamma-aminobutyric acid*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Revisão sistemática esquematizada	16
Figura 2 Modelo conceitual	28

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1 <i>Flowchart of the profile of study participants</i>	41
Figura 2 <i>The PAED Scale</i>	42
Figura 3 <i>Effect size</i>	42
Figura 4 <i>Emergence delirium status</i>	42
Figura 5 <i>Time in min</i>	43

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1 <i>Characteristics of the study sample.</i>	42
Tabela 2 <i>Results of stepwise forward linear regression model analysis of potential factors associated with the severity of emergence delirium according with the specific treatment group.</i>	43

RESUMO

Introdução: Estudos têm demonstrado que a ansiedade perioperatória é um fator com efeito negativo em desfechos clínicos como fobias, pesadelos, insônia, enurese, distúrbios de linguagem, temor de pessoas vestidas de branco, incapacidade de interagir e brincar com outras crianças e agressividade, dentre outros. Além da ansiedade, a agitação pós-operatória, também denominada *emergence delirium*, é um fenômeno clínico muito bem documentado em crianças. O interesse nas possíveis influências da ansiedade perioperatória e nos desfechos do pós-operatório, tais como agitação ao despertar e dor, contribui para a busca de uma pré-medicação ideal. Midazolam é uma pré-medicação oral já amplamente utilizada em anestesia pediátrica para reduzir a ansiedade perioperatória e garantir a indução anestésica tranquila. Atualmente, existem outras drogas que estão sendo utilizadas e comparadas quanto aos seus benefícios e efeitos.

Objetivos: Nosso estudo tem por objetivo comparar os efeitos de melatonina, clonidina e cetamina com os de midazolam na redução da ansiedade pré-operatória e na incidência da agitação ao despertar em crianças submetidas a cirurgias ambulatoriais.

Material e Métodos: Foram estudadas 113 crianças de 2 a 6 anos, que realizaram cirurgia ambulatorial, com bloqueio inguinal e anestesia geral. As crianças foram aleatoriamente distribuídas para receber um dos quatro tipos de pré-medicação. Foram avaliadas quanto à sedação perioperatória, quanto à ansiedade por meio da Escala MYPAS (*Modified Yale Preoperative Anxiety Scale*) e quanto à agitação por meio da Escala PAED (*Pediatric Anesthesia Emergence Delirium*), quanto à dor na Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale, CHEOPS e quanto ao temperamento na Escala para avaliar o temperamento em crianças, EASI. Avaliaram-se também outros fatores como, o tempo de despertar

pós-operatório e o tempo de permanência na SR até o momento da alta. O consumo de morfina também foi observado.

Resultados: Midazolam administrado antes da cirurgia foi mais eficaz que melatonina, clonidina e cetamina para produzir ansiólise e sedação antes da introdução da máscara anestésica. Midazolam pré-operatório determinou maior risco de delírio de emergência grave no pós-operatório do que melatonina e cetamina. As crianças medicadas com morfina haviam apresentado delírio grave ao despertar, sendo este o principal motivo de sua administração. Nos desfechos secundários, melatonina apresentou um despertar mais rápido; o tempo até a alta da criança não diferiu significativamente entre os grupos.

Conclusões: Sugerimos que a escolha da medicação pré-operatória deve levar em conta as propriedades específicas dos fármacos e temperamento dos pacientes para evitar ansiedade e delírio no pré e pós-operatório. Assim, um estudo clínico futuro poderia avaliar a combinação de midazolam com outras medicações sedativas e ansiolíticas no pré-operatório, permitindo melhorar os desfechos perioperatórios pelos efeitos benéficos aditivos.

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown that perioperative anxiety is a factor with negative effects on clinical outcomes such as phobias, nightmares, insomnia, enuresis, language disorders, fear of people dressed in white, inability to interact and play with other children and aggressiveness, among others. Besides anxiety, postoperative agitation, also called *emergence delirium*, is a well documented clinical phenomenon in children. Interest in the possible influence of perioperative anxiety and postoperative outcomes such as emergence agitation and pain, contribute to the search for an ideal premedication. Midazolam is an oral premedication already widely used in pediatric anesthesia to reduce perioperative anxiety and to ensure a quiet induction of anesthesia. Currently, there are other drugs being used and compared for their benefits and effects.

Objectives: Our study aims to compare the effects of melatonin, clonidine and ketamine with those of midazolam in reducing anxiety and perioperative incidence of emergence agitation in children undergoing outpatient surgery.

Material and Methods: 113 children were studied, aged 2 to 6 years, who underwent outpatient surgery with inguinal block and general anesthesia. Children were randomly assigned to receive one of four types of premedication. They were evaluated for perioperative sedation and anxiety through the MYPAS Scale and for agitation by the PAED scale, about to pain Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale CHEOPS and how to temper the Scale of child temperament EASI. Other factors were evaluated such as emergence time and postoperative length of stay in recovery until the time of discharge. Morphine consumption was also observed.

Results: Midazolam administered before surgery was more effective than melatonin, clonidine and ketamine to produce anxiolysis and sedation before the introduction of mask anesthesia. Preoperative midazolam caused greater risk of

severe postoperative delirium than melatonin and ketamine. Children being treated with morphine presented severe delirium upon awakening, this being the main reason of its use. In the secondary endpoint, melatonin showed a faster awakening effect; time to discharge of the children did not differ significantly between the groups.

Conclusions: We suggest that the choice of preoperative medication should take into account the specific properties of drugs and temperament of the patient to avoid anxiety and delirium in the pre- and postoperative stages. Thus, a future clinical study would evaluate the combination of midazolam with others preoperative medication, thereby improving the postoperative results by the added benefit effects.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Ansiedade e delírio pós-operatório continuam sendo complicações prevalentes em cirurgias pediátricas, além de produzirem sofrimento, (Nascimento Junior, 2002), e relações afetivas negativas, podem alterar o comportamento e o funcionamento do sistema nociceptivo e o comportamento adaptativo, (CORREA, 2007). Dentre os fatores que determinam a severidade da ansiedade e do delírio, citam-se idade, sexo, capacidade cognitiva, experiências dolorosas prévias, escolaridade, padrões culturais, relações familiares, comportamento dos pais, temperamento, além da intensidade da agressão tecidual (PUCCINI, 2003). Embora o corpo de evidências sobre os efeitos deletérios da ansiedade perioperatória tenha sido incrementado na última década, a incidência da ansiedade e da dor moderada encontra-se entre as três principais complicações pós-operatórias atingindo 17% de pacientes pediátricos em recuperação anestésica, de acordo com dados de estudo envolvendo 5.547 pacientes, realizado nos Estados Unidos (SBS *et al.*,1991). Juntamente com a ansiedade, agitação ao despertar, dor, agressividade e sofrimento, fazem parte do processo de convalescença cirúrgica.

Estudos têm demonstrado que a ansiedade perioperatória é um fator com efeito negativo em desfechos clínicos como fobias, pesadelos, insônia, enurese noturna e diurna, distúrbios de linguagem, temor de pessoas vestidas de branco, incapacidade de interagir e brincar com outras crianças e agressividade dentre outros. Segundo Karling *et al.* (2006), crianças até 5 anos parecem ser mais vulneráveis a não compreender o objetivo da hospitalização, o que aumenta a ansiedade de separação, tornando-a um problema muito frequente neste grupo. Além da ansiedade, a agitação pós-operatória, também denominada *emergence delirium*, é um fenômeno clínico muito bem documentado em crianças. É caracterizada por confusão mental, irritabilidade, desorientação, choro inconsolável, que acontece nos primeiros 30 minutos após o despertar. É o estado comportamental mais comum no pós-operatório imediato, possui duração limitada e resolução espontânea; pode provocar potenciais repercussões

negativas ao paciente, familiares e equipe assistencial. Há relatos de episódios de agitação prolongada de até dois dias, (VLAJKOVIC *et al.*, 2007). Ainda que estes desfechos sejam de grande relevância e que se tenha observado grande evolução no manejo perioperatório usando estratégias farmacológicas e não farmacológicas, estes problemas ainda são recorrentes. Então, se justificam intervenções terapêuticas alvejando suplantando seus efeitos deletérios no curso perioperatório.

Com base nesta premissa foi instituída a pré-medicação, com a finalidade de ultrapassar situações que chegavam a ser vexatórias, sem considerar o sofrimento e as consequências negativas, como demonstrado em dados do século XIX, em que até 25% das crianças necessitavam de contenção física na indução anestésica, (LUMLEY *et al.*, 1993). Tais fatos induziram mudanças na rotina pré-operatória dos pacientes pediátricos, entre as quais o uso de fármacos sedativos e ansiolíticos, cuja escolha é mais determinada pelo hábito e tradição do que por evidências científicas, (MOYERS *et al.*, 1997). Neste cenário, midazolam (MDZ) ocupa lugar de destaque, pois é o fármaco mais comumente prescrito como pré-medicação, sendo utilizado em mais de 90% dos pacientes cirúrgicos em geral nos Estados Unidos, (KAIN *et al.*, 1995). A combinação dos efeitos sedativos e ansiolítico são características que reduzem a agitação tornando as crianças menos ansiosas quando elas são separadas dos seus pais e na introdução da máscara anestésica. O Midazolam pertence à classe de benzodiazepínicos chamada imidazobenzodiazepínico introduzida na prática clínica em 1982. Embora apresente propriedades desejáveis, como amnésia e ansiólise têm, em contrapartida, como efeitos indesejáveis agitação ao despertar e efeito paradoxal (agitação ao invés de sedação) e é destituído de efeito analgésico. Estes fatores são de relevância clínica, ainda que muitas vezes sejam pouco valorizados. Portanto, se faz necessário avaliar a eficácia de outras intervenções com potenciais propriedades benéficas. Dentre as opções já utilizadas, mas em menor escala, constam cetamina e clonidina. A primeira foi introduzida na prática clínica há cerca de 30 anos, com o intuito de atuar como droga monoanestésica, pois apresenta propriedades analgésicas, amnésicas e

hipnóticas, (KOHRS *et al.*, 1998). No entanto, o uso clínico evidenciou agitação e alucinações. Constatam, dentre outros efeitos adversos, pesadelos e sono agitado, tanto em uso isolado quanto associado ao midazolam, (FUNK *et al.*, 2000). Um novo espaço para o uso clínico da cetamina foi a disponibilidade do isômero S(+), com menos efeitos adversos do que a mistura racêmica.

A outra opção citada é a clonidina, agonista α_2 -adrenérgico, com propriedades analgésicas, ansiolíticas e sedativas demonstradas em estudos com crianças e com adultos (KAIN *et al.*, 1999).

No entanto, exceto midazolam, nenhum dos outros fármacos possui propriedades amnésicas e todos apresentam efeitos adversos indesejáveis. Portanto, não dispomos de um fármaco que preencha os critérios ideais para uso como pré-anestésico em pediatria. O desejado seria um fármaco com propriedades ansiolíticas, sedativas, analgésicas e com o mínimo de efeitos adversos, como agitação ao despertar. Nesta lacuna se insere a investigação de outros agentes com propriedades instigantes como fármaco para uso perioperatório, como melatonina, clonidina e cetamina. Melatonina já foi utilizada com resultados promissores, tanto no que refere à dor quanto à ansiedade, em alguns estudos de pequeno porte com pacientes pediátricos e adultos, (CAUMO 2007, 2009). Esta indolamina é o hormônio produzido pela glândula pineal, cuja secreção está diretamente relacionada ao ciclo claro-escuro. A melatonina (N-acetil-5 methoxytryptamine) tem várias funções fisiológicas que a tornam opção atraente para pré-medicação, incluindo regulação dos ritmos circadianos e efeitos sedativos, analgésicos, anti-inflamatórios e antioxidantes, (EBADI *et al.*, 1998).

Kain *et al.* (1997), em pesquisa realizada nos Estados Unidos, mostraram que a maioria dos anestesiológicos não administrava medicação pré-anestésica em crianças com menos de 3 anos de idade apesar das evidências consistentes, como danos físicos, emocionais, atraso na recuperação e aumento da morbidade. Portanto, o adequado controle da ansiedade deve ser prioridade no planejamento perioperatório, em particular em crianças. Por tais razões, idealizamos este estudo para investigar o efeito de midazolam, melatonina, clonidina e cetamina na redução da ansiedade perioperatória, na incidência da agitação ao despertar de

pacientes pediátricos submetidos a cirurgias eletivas em nível ambulatorial. Nossa hipótese nula é a de que não há diferença na ansiedade e na agitação entre os quatro tratamentos. O presente estudo originou um artigo que está elaborado de acordo com as normas da revista *Anesthesiology* à qual o mesmo foi submetido para apreciação e possível publicação. A estrutura da apresentação segue as normas do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Na revisão literária, serão apresentados os principais aspectos sobre o uso de pré-medicações (midazolam, melatonina, clonidina e cetamina) em crianças no período perioperatório e seus efeitos em desfechos como: ansiedade e delírio pós-operatório. A estratégia de busca envolveu os *Limits Activated: Humans, Randomized Controlled Trial* e as seguintes bases de dados: MEDLINE (*site* PUBMED), LILACS e SCIELO. Utilizaram-se artigos com datas de publicação entre 1990 e 2010. As referências bibliográficas dos artigos identificados foram revisadas para localizar outros estudos não contemplados na busca. Também foram usados livros-texto e monografias para identificar materiais relevantes.

Nos sites PUBMED, LILACS e SCIELO foram realizadas buscas através dos termos *Melatonin, Midazolam, Clonidine and Ketamine* e dos desfechos *delirium, anxiety* cruzando com *children*. Buscamos cada um desses termos associados aos termos dos desfechos em questão. No caso da ansiedade, encontramos o seguinte: *Melatonin and anxiety* em 36 artigos no PUBMED, 2 no SCIELO e 2 no LILACS; *Midazolam and anxiety* em 425 artigos no PUBMED, 5 no SCIELO e 23 no LILACS; *Clonidine and anxiety* em 74 no PUBMED, 3 no SCIELO e 3 no LILACS; e *Ketamine and anxiety* em 61 artigos no PUBMED, apenas 1 no SCIELO e 1 no LILACS. Seguindo a busca com o desfecho *delirium*, localizamos *Melatonin and delirium* em 1 artigo apenas no PubMed, *Midazolam and delirium* em 16 no PUBMED, 1 no SCIELO e 2 no LILACS; *Clonidine and delirium*, em somente 12 no PUBMED, e *Ketamine and delirium* em 10 no PUBMED. Cruzando estes itens com *surgery and children*, encontramos *Melatonin and anxiety and surgery and children* em 3 artigos no PUBMED; *Midazolam and anxiety and surgery and children* em 122 artigos no PUBMED; *Clonidine and anxiety and surgery and children* em 10 artigos no PUBMED; *Ketamine and anxiety and surgery and children* em 30 artigos no PUBMED; *Melatonin and delirium and surgery and*

children em 1 artigo no PUBMED; *Midazolam and delirium and surgery and children* com 8 artigos no PubMed; *Clonidine and delirium and surgery and children* nenhum artigo encontrado e *Ketamine and delirium and surgery and children* em 3 artigos no PUBMED.

De todos os resultados obtidos, 855 artigos tinham um dos termos em questão. Relacionando todos os termos entre si, foram lidos os abstracts de 177 artigos e selecionados somente aqueles em que os desfechos de interesse do nosso estudo estavam citados; além desses termos mencionados, foram utilizados na busca outros termos como pré-medicação oral e cirurgia com anestesia geral, resultando em 46 artigos. Para apresentar o tema, usamos a revisão sistemática esquematizada na figura 1.

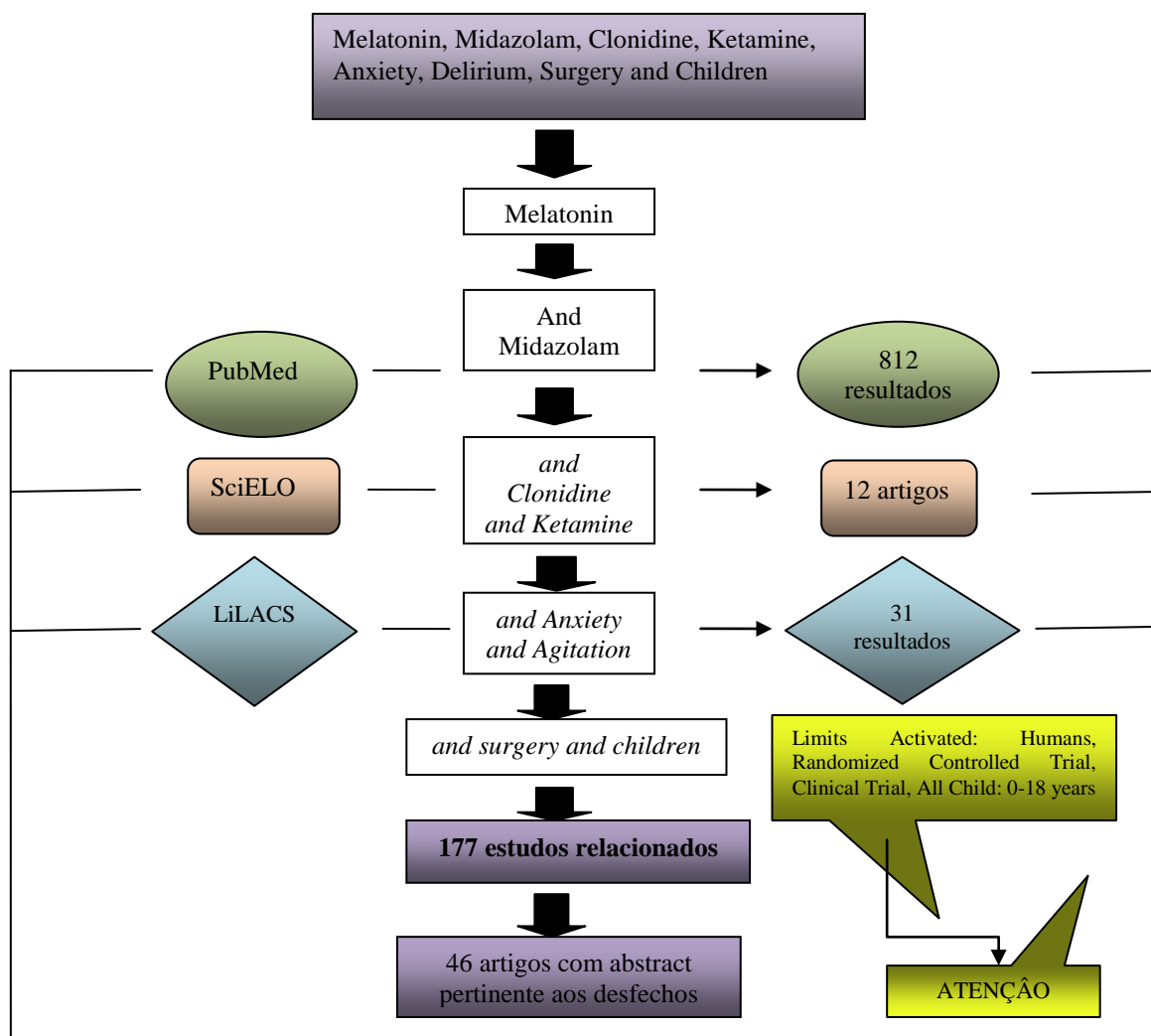


Figura.1 Revisão sistemática esquematizada

2.2 ANSIEDADES PERIOPERATÓRIA EM CRIANÇAS

O período que antecede a cirurgia é acompanhado de grande carga emocional para toda a família, sobretudo para a criança. Por isso, níveis elevados de ansiedade no período pré-operatório podem estar associados a conseqüências médicas, psicológicas e sociais negativas. Estas se relacionam a traços de temperamento como impulsividade, indisciplina entre outros ou ainda a experiências médicas tempestuosas e alterações psicológicas de âmbito familiar, (KAIN *et al.*, 1996). Segundo Vagnoli *et al.* (2005), a indução anestésica é um dos momentos mais estressantes para crianças, estima-se que 60% das crianças sofrem ansiedade durante o pré-operatório. Esta ansiedade é caracterizada por sentimentos subjetivos de tensão, apreensão, nervosismo e preocupações. Tais reações refletem o medo da criança com o período em que ficará separada dos pais e de sua casa, além da não familiarização com rotinas, instrumentos cirúrgicos e procedimentos hospitalares.

Para muitas crianças, as alterações de comportamento são consequência de um pré-operatório turbulento, manifestando-se de formas variadas e atingindo, muitas vezes por períodos prolongados, como, por exemplo, a enurese noturna. Assim sendo, preparar a criança para uma cirurgia é essencialmente humanizar o atendimento, levando em conta o quanto isso poderá afetar sua integridade e comprometer seu desenvolvimento emocional. Portanto, é necessária a avaliação da ansiedade perioperatória, utilizando métodos apropriados e desenvolvidos de forma específica para a faixa etária, como entrevistas psiquiátricas, escalas de avaliação clínica, de autoavaliação ou observacionais e avaliações realizadas com os familiares, (MARCH *et al.*, 1997). Além disso, a presença dos pais durante a indução da anestesia e programas de preparação perioperatórios é útil, considerando a idade, o temperamento e a experiência hospitalar prévia. Estudos utilizando metanálise mostraram que a repetição das informações durante a preparação perioperatória, desde a admissão hospitalar, foi o fator mais efetivo em relação à ansiólise, (VERNON *et al.*, 1993).

Kain *et al.* (1998) elaboraram um programa em que as crianças visitavam a sala cirúrgica, assistiam a um vídeo educativo e recebiam informações sobre o perioperatório e observaram que, quanto maior a exposição ao programa, menor a ansiedade das crianças e de seus pais. Outros programas de preparação perioperatória já foram estudados, no entanto, o que mais apresentou eficácia quanto à ansiólise foi o *Stress Point Preparation* de Visintainer (VISINTAINER *et al.*, 1975). Este programa é individualizado e combina o estresse prévio ao evento (ansiedade ao chegar ao hospital) ao cuidado e à atenção à criança após o procedimento.

Intervenções como a presença dos pais na indução anestésica, programas preparatórios e pré-medicação têm sido muito avaliados. Dentre eles, a pré-medicação mostrou-se o método mais eficaz nos processos perioperatórios, apesar de seus efeitos adversos. Seu objetivo é reduzir a ansiedade da criança resultante na separação dos pais e facilitar a indução anestésica, especialmente quando realizada por meio da máscara facial. O uso de benzodiazepínicos como pré-medicação pode funcionar na redução da ansiedade, mas pode se refletir em problemas comportamentais no pós-operatório, (PADFIELD *et al.*, 1986).

A pré-medicação é provavelmente um fator de proteção, enquanto a ansiedade da criança ou de seus pais aumenta o risco de problemas comportamentais. Pouca idade, experiências hospitalares prévias desagradáveis e hospitalização prolongada também têm mostrado ser um potencial de risco para o comportamento mal-adaptativo.

2.3 AGITAÇÃO AO DESPERTAR EM CRIANÇAS ANESTESIADAS

Agitação ao despertar, também conhecida como *emergence delirium*, tem sido identificada como um problema significativo na recuperação pós-anestésica, apresentando uma variabilidade de prevalência muito elevada, que oscila de 10% a 67%. (AOUAD *et al.*, 2005). A ampla variabilidade pode ser explicada por

fatores como heterogeneidade de idade, tipo de cirurgia, intervenções pré-operatórias e método de aferição. O comportamento varia de choro e irritabilidade até intensa agitação e desorientação, quando muitas vezes necessita-se usar contenção para não se perderem acessos venosos, sondas e monitorações no pós-operatório.

Ainda não há uma explicação definitiva para a agitação ao despertar. Muitos estudos tem se voltado para isso, sendo inúmeras as causas, tais como temperamento da criança, estresse na indução anestésica, hipoxemia, obstrução de via aéreas, duração da anestesia e técnica adotada, uso de pré-medicação, rápido retorno à consciência em ambiente não familiar, ambiente ruidoso e presença de dor (ferida, dor de garganta e distensão vesical), (VEYCKEMANS, 2001). Foi comprovado que, com o uso concomitante de midazolam e sevoflurano, a incidência da agitação ao despertar é muito variável, chegando a 80% conforme o sistema de avaliação realizado. Apesar da sua resolução espontânea, agitação ainda é considerada uma complicação potencialmente grave, devido aos riscos de autolesão e ao estresse causado tanto para cuidadores quanto para familiares. Crianças de 2 a 4 anos apresentam maior incidência de agitação do que o grupo de escolares e são mais impulsivos e menos sociáveis, e os pais tendem a serem mais angustiados, (SIKICH *et al.*, 2004) .

A etiologia da agitação ainda é desconhecida. Recentes trabalhos enfatizam a hipótese de se criar um estado dissociativo, isto é, as crianças despertam com alteração da percepção cognitiva. (YAMASHITA, 2003). A eficácia de antagonistas dos receptores da serotonina 5HT3 também sugere seu envolvimento neste processo etiológico juntamente com angústia e dor perioperatória. Ansiedade perioperatória é vista como um preditivo para o desenvolvimento de eventos adversos no pós-operatório. Kain *et al.*; (2004) desenvolveram uma pesquisa envolvendo 791 crianças que demonstrou que o risco para o surgimento dos sintomas da agitação ao despertar aumenta em 10% para cada 10 pontos no escore de avaliação da ansiedade perioperatória.

A agitação pós-operatória por si só nem sempre indica mudanças comportamentais associadas com delírio. É preciso conhecer e diferenciar se os sintomas apresentados fazem parte de uma perturbação mental aguda. Tal diferenciação pode ser difícil em crianças pequenas, por serem incapazes ou não quererem responder. Przybylo *et al.* (2003) desenvolveram uma ferramenta de avaliação que se baseia nos itens do *Manual Diagnóstico e Estatístico do Mental Disorders-IV* para o diagnóstico de delírio eliminando a necessidade de verbalização, (ARLINGTON, 2000). O instrumento foi aplicado em 25 crianças entre 02 e 09 anos e a conclusão dos autores foi que 44% das crianças apresentaram alteração de comportamento ao despertar, mas apenas 20% tinham sintomas complexos que foram coerentes com delírio.

2.4 ASPECTOS IMPORTANTES DA PRÉ-MEDICAÇÃO

Os adultos ainda hoje temem a ansiedade do perioperatório. Esse processo de angústia pré-cirúrgico é aliviado com um ansiolítico, fornecido normalmente 8h antes do procedimento e 1h antes da anestesia, em pacientes internados. Em cirurgias ambulatoriais usualmente administra-se as pré-medicações da cirurgia de 30 a 60 minutos antes da cirurgia. As crianças tímidas ou inibidas e aquelas com alto grau de inteligência apresentam maior risco de desenvolver ansiedade no pré-operatório do que as demais, (KAIN *et al.*, 2001). Quanto à história prévia de cirurgia, Caumo *et al.* (2000) evidenciaram que experiências hospitalares prévias podem tanto exacerbar quanto atenuar o medo cirúrgico. A qualidade destas experiências é crucial para determinar o grau de ansiedade induzida na criança. Por isso, busca-se uma pré-medicação eficaz para facilitar a indução anestésica com o mínimo de alterações hemodinâmicas e para minimizar o trauma emocional em crianças submetidas à cirurgia. A pré-medicação por via oral é mais bem aceita, principalmente pelas crianças que muitas vezes apresentam resposta psicológica exagerada à punção venosa, e é mais fácil distribuir um medicamento por via oral do que por via retal ou nasal. (DA HAAS, 1999).

No início do século XX observou-se que crianças hospitalizadas desenvolviam sintomas como palidez, imobilidade, ausência de resposta a estímulos e a sorrisos e que um dos principais fatores dessas reações era a ausência dos cuidados maternos. A partir disto, foi permitido que os pais permanecessem junto às crianças hospitalizadas, principalmente as menores. Em 1940, verificou-se que crianças que realizavam procedimentos cirúrgicos poderiam apresentar traumas psíquicos, seguidos de sintomas tardios, como terror noturno, negativismo, comportamento destrutivo, terror de roupas brancas (médicos, enfermeiros) e outros. Com isso, aumentou o número de pesquisadores interessados em investigar dor e estresse físico e psíquico em crianças. O crescente conhecimento da fisiologia respiratória e a descoberta de novos gases e vapores abriram caminho para o uso da via inalatória, facilitando a administração de drogas sem causar traumas.

Hagglof (1999) demonstrou que as crianças menores são as mais vulneráveis à ansiedade da separação, por não compreenderem sua finalidade. Devido a esse conjunto de fatores, tem sido bem difundido o uso da pré-medicação anestésica em crianças com o intuito de reduzir a ansiedade de separação dos pais e facilitar a indução anestésica, principalmente quando utilizada máscara anestésica.

Autores mostraram a relação de dor pós-operatória com ansiedade e problemas comportamentais tardios (STARGATT *et al.*, 2006). Embora o uso de benzodiazepínicos, como o midazolam, seja a prática ainda mais comum, pesquisas clínicas ainda não conseguiram comprovar o efeito sobre a dor, fator associado à intensidade do delírio, embora ele seja um agente com várias propriedades interessantes, como sedativas, ansiolíticas e amnésicas. (CAUMO *et al.*, 2002). Por outro lado, a melatonina apesar de destituída de efeito sobre a memória, apresenta várias funções atrativas como agente pré-anestésico, incluindo regulação do ritmo circadiano, sedação e propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Clonidina é outro fármaco com atividade

benéfica. É um agonista- α_2 que reduz a incidência de tremores, diminui o consumo de oxigênio e apresenta efeito analgésico e ansiolítico. Cetamina, uma droga dissociativa, possui efeitos analgésicos, sedativos e alucinógenos. Uma apresentação mais detalhada deste agente será feita no seguimento deste texto.

2.4.1 Midazolam

Maleato de midazolam faz parte da classe dos benzodiazepínicos e é um hipnótico que também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Está indicado como hipnótico e sedativo, antecedendo procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos e anestésias gerais. (FELD *et al.*, 1990). Após sua administração, ocorre amnésia anterógrada de curta duração. Seu principal mecanismo de ação se dá por modulação alostérica dos receptores gabarérgicos, aumentando a permeabilidade neuronal aos íons cloretos e hiperpolarizando a membrana. É caracterizado pelo rápido início de ação, curta meia-vida, eficácia constante e facilidade posológica. Em geral, o tempo que decorre entre a administração e o efeito é inferior a 20 minutos, pois sua meia-vida de absorção é de 5 a 20 minutos. A principal via de eliminação é a renal como conjugado glicuronado. Suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas tornam-no agente com propriedades atrativas como fármaco pré-anestésico. Adicionam-se a isto seu mínimo efeito em parâmetros hemodinâmicos e a combinação das características sedativas e ansiolíticas que torna as crianças menos ansiosas quando estão separadas de seus pais e durante a colocação da máscara anestésica. No entanto, a preparação oral de midazolam na forma líquida não está disponível comercialmente no Brasil, utilizando-se, então, doses injetáveis misturados com xaropes aromatizantes por via oral. Finley *et al.* (2006) mostraram que este fármaco diminui a ansiedade de maneira mais acentuada em crianças com níveis basais de ansiedade mais elevados. Cox *et al.* (2006) revisaram 30 trabalhos sobre o uso de midazolam por via oral como medicação pré-anestésica e concluíram pela eficácia na redução da ansiedade de separação dos pais e na indução anestésica, com mínimo efeito sobre os tempos de recuperação.

Uma pesquisa com pacientes pediátricos que comparou midazolam e melatonina observou maior significância na agitação ao despertar no grupo que recebeu midazolam. Já a ansiedade dos pais não diferiu, porém, as crianças, evidenciaram-se mais ansiosas no grupo melatonina. (KAIN *et al.*, 2009).

2.4. 2 Melatonina

O hormônio melatonina (N-acetil-5-methoxytryptamina) é um importante regulador cronobiótico do ciclo sono-vigília. Entre os muitos efeitos da melatonina, inclui-se a ação antinociceptiva envolvendo a ativação de centros supraespinhais, a ação anti-inflamatória em locais periféricos inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e o efeito na modulação afetiva no ciclo sono/vigília. Todos esses efeitos tornam a melatonina exógena, uma opção terapêutica interessante para ser usada em situações onde ocorrem a ruptura do sistema temporizador endógeno, associado com dor, inflamação e alterações do ritmo sono-vigília, como, por exemplo, em cirurgias onde tanto o estresse psíquico quanto o físico podem produzir disfunções neste eixo.

Em um estudo randomizado, o uso de melatonina comparado ao placebo, evidenciou que a melatonina perioperatória produziu uma significativa diminuição de dor e ansiedade nos pacientes (CAUMO *et al.*, 2007). Em outro estudo, Naguib *et al.* (2000) verificaram um resultado semelhante entre os pacientes que receberam doses de midazolam e de melatonina. Concluíram que precisariam tratar 3 pacientes com midazolam ou 2,4 com melatonina, para produzir a mesma ansiólise.

2.4.3 Clonidina

Clonidina é um agonista de ação direta do receptor adrenérgico α_2 , prescrito historicamente como agente anti-hipertensivo. Promove sedação,

hipnose e analgesia, começou a ser empregada por anesthesiologistas europeus, no início da década de 1990, na medicação pré-anestésica (ALVES *et al.*, 2000). Este fármaco promove estimulação central dos receptores α_2 -adrenérgicos induzindo hipnose, analgesia e inibição da atividade simpática neural. Aumenta a analgesia pós-operatória de opióides e reduz a quantidade de anestésicos no perioperatório (PARK *et al.*, 1996).

Após administração por via oral, a absorção da clonidina é rápida, atingindo uma biodisponibilidade de quase 100%. Observa-se o efeito máximo em 1 a 3 horas e uma meia-vida de eliminação de 9 à 12h. (HOFFMAN, *et al.*, 1996). Clonidina é usada com o intuito de promover boa sedação, razão pelas quais, estudos abrangendo novos sedativos têm sido preconizados. Almenrader *et al.* (2007) avaliando 64 crianças que receberam aleatoriamente clonidina e midazolam como pré-medicação à cirurgia, concluíram que a ação da clonidina por via oral parece ser superior à do midazolam. Sua aceitação por via oral também foi melhor em relação à do midazolam, enquanto que a aceitação de ambos pelo uso da máscara foi semelhante. Ainda, a clonidina produziu maior eficácia na sedação perioperatória e melhor tendência de recuperação, conferindo maior grau de satisfação aos pais. Por outro lado, o midazolam mostrou um acríve quanto à agitação ao despertar sobre a clonidina nesse estudo.

Cao *et al.* (2009) demonstraram em um estudo comparativo, duplo-cego, com uma amostra de 45 crianças submetidas a cirurgia, que o nível de sedação e o escore de dor foi significativamente melhor no grupo clonidina. O grupo midazolam caracterizou-se por apresentar aumento significativo de tremores, comparado ao grupo clonidina. Portanto, clonidina como pré-medicação por via oral proporciona melhor sedação perioperatória e analgésica pós-operatória e poucos efeitos.

2.4.4 Cetamina

Cetamina é uma alírcicloalquilamina derivada da fenciclidina e se apresenta como uma mistura racêmica de dois isômeros ativos (enantiômeros): S(+)-cetamina-levógiro e R(-)-cetamina-dextrógiro, que possuem propriedades farmacológicas diferentes, mas o primeiro é, em média, duas vezes mais potente e apresenta melhor efeito terapêutico. As diferenças entre os enantiômeros são de natureza essencialmente farmacodinâmica, uma vez que as diferenças farmacocinéticas são mínimas.

Cetamina é um fármaco dissociativo usado em anestesia e apresenta efeito hipnótico e analgésico. É um antagonista não competitivo do receptor do N-metil-D-aspartato (NMDAR) de baixa afinidade e seus efeitos terapêuticos primários são dependentes das doses e do tempo de uso. No entanto, regula receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e opioides e canais de sódio. As propriedades analgésicas e anestésicas variam de acordo com a concentração. Este fármaco apresenta característica lipossolúvel, facilitando sua distribuição para os tecidos. É metabolizada no fígado e em torno de 90% excretada na urina.

Quando administrada por via oral ou retal, são necessárias doses superiores, já que sofre efeito de primeira passagem e a sua absorção é menor; as concentrações plasmáticas máximas ocorrem 30 minutos após essa administração. O tempo de meia-vida da distribuição é de aproximadamente 7 a 11 minutos e o da eliminação, de 2 a 3 horas. Por fim, os efeitos negativos podem incluir boca seca, problemas respiratórios e aceleração cardíaca. Quando administrada até o final do procedimento cirúrgico, diminui a incidência de agitação despertar, podendo também, retardar a recuperação e afetar o comportamento pós-operatório.

Kararmaz *et al.* (2004), observou que a pré-medicação oral de cetamina, comparada a do placebo, reduziu a incidência de agitação ao despertar em crianças submetidas a adenotonsilectomia após a indução anestésica, sem com isso retardar a recuperação.

3 MARCO TEÓRICO

3 MARCO TEÓRICO

Estudos têm demonstrado que os procedimentos cirúrgicos geram altos níveis de ansiedade. Em consequência, tem havido um crescente interesse na possível influência da ansiedade perioperatória sobre o curso e os resultados dos tratamentos cirúrgicos, além dos benefícios das intervenções para reduzir esta ansiedade, (CAUMO, 2000).

Supõe-se que os fenômenos clínicos de ansiedade pré-operatória, delírio ao despertar e comportamento mal-adaptativo estão estreitamente relacionados. Embora esta manifestação comportamental cause significativa dificuldade para as crianças e os pais, talvez o mais importante ainda seja o impacto desse comportamento pré-operatório no pós-operatório, (KAIN *et al.*, 2006).

Ansiedade pode ser atribuída a separação dos pais e a incerteza sobre processo cirúrgico. Delírio ao despertar tem sido descrito como ocorrência de alta variabilidade e fatores como idade, anestésico e dor pós-operatória têm sido sugeridos como possíveis etiologias. Ou seja, Kain e col.(1996) relataram que níveis elevados de ansiedade pré-operatória estão associados com um aumento de incidência de alterações comportamentais e Aono *et al.*(1999) descobriram que os níveis elevados de ansiedade pré-operatória estão associados com aumento da incidência de surgimento delírio.

Com base neste corpo de evidências, pode-se supor que a diminuição da ansiedade das crianças no pré-operatório resulta na melhora da recuperação pós-operatória. De fato, um recente estudo randomizado, controlado evidenciou que crianças que recebem pré-medicação antes da cirurgia (e, conseqüentemente, com menores níveis de ansiedade pré-operatória) mostraram uma incidência significativamente menor de delírio ao despertar e comportamentos desajustados e no pós-operatório. As etapas que integram o perioperatório, construídas a partir da base teórica que sustenta este estudo, estão apresentadas na figura 2.

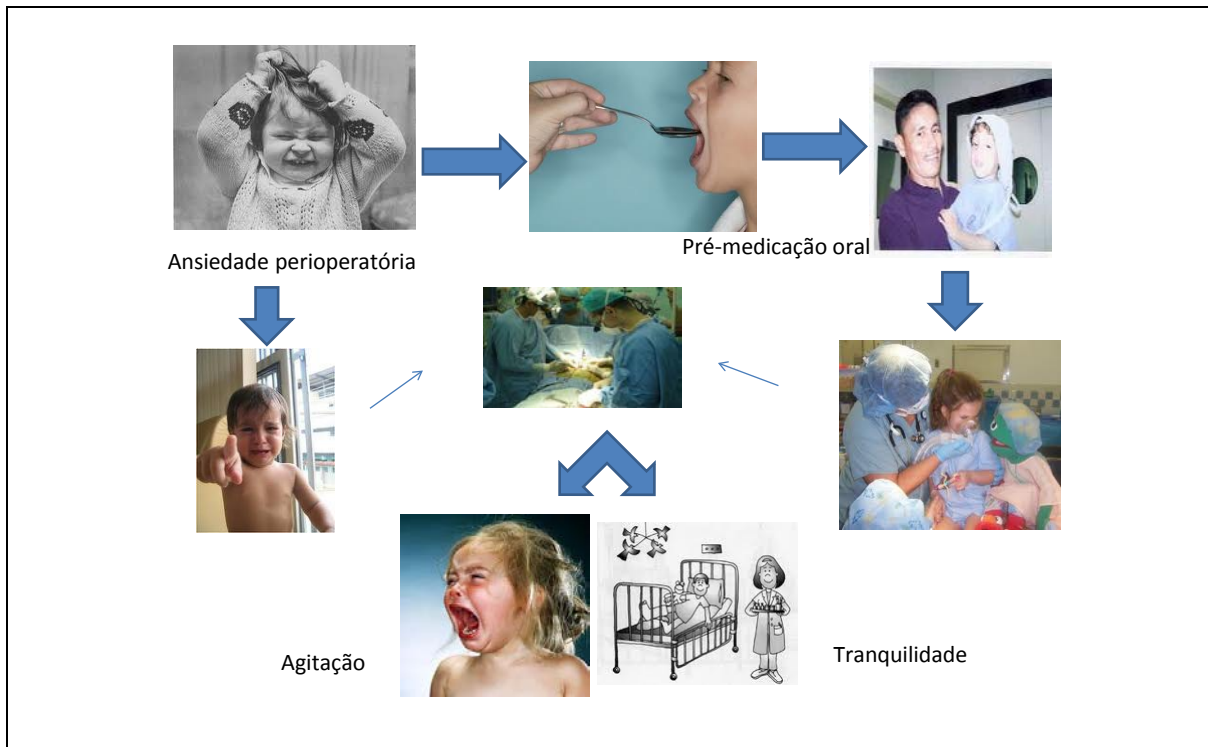


Figura. 2 Modelo conceitual da relação entre a ansiedade perioperatória e o delírio ao despertar no pós-operatório, de acordo com a base teórica apresentada neste estudo.

4 JUSTIFICATIVA

4 JUSTIFICATIVA

Os fenômenos adversos do pós-operatório, como ansiedade, delírio ao despertar e mudanças de comportamento, estão associados aos níveis de ansiedade pré-operatória. Esta constatação é muito relevante para a clínica, pois possibilita prever melhor o desenvolvimento de fenômenos adversos pós-operatório com base na ansiedade pré-operatória, principalmente em crianças.

A ansiedade pode produzir reações agressivas, que redundaram em grande sofrimento para o paciente e que dificultam o controle do manejo pós-operatório. Dor, ansiedade e delírio continuam sendo as principais complicações do período perioperatório em cirurgias pediátricas. Em crianças, além de produzirem sofrimento e relações afetivas negativas, alteram o comportamento e o funcionamento do sistema nociceptivo e o comportamento adaptativo. Frente a tais constatações, uma pré-medicação eficaz pode facilitar a indução anestésica com o mínimo de alterações hemodinâmicas e minimizar o trauma emocional em crianças submetidas a cirurgias. Além disso, é importante que a pré-medicação reduza o comportamento mal-adaptativo, embora o uso de benzodiazepínicos, como midazolam, produza um maior efeito de agitação pós-operatória. Sendo assim, ainda não se tem conhecimento específico sobre o real efeito dessas drogas, mediante tantos fatores relevantes. Portanto, se faz necessário comparar intervenções terapêuticas que apresentam propriedades semelhantes como midazolam, melatonina, clonidina e cetamina.

5 OBJETIVOS

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

- Comparar os efeitos de melatonina, clonidina e cetamina com os de midazolam na redução da ansiedade perioperatória e na incidência da agitação ao despertar em crianças submetidas a cirurgia ambulatorial.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o efeito ansiolítico perioperatório mensurado pela *Modified Yale Preoperative Anxiety Scale*.
- Comparar o efeito do delírio ao despertar mensurado pela escala *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium*.
- Avaliar se os fatores associados ao delírio são droga pré-anestésica específica.
- Comparar a causa da necessidade de administração de morfina endovenosa.
- Comparar o tempo necessário para o despertar da criança no pós-operatório.
- Comparar o tempo de permanência na SR, até a alta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, T.C.A.; BRAZ, J.R.C.; VIANNA, P.T.G.; α 2-Agonistas em anestesiologia: aspectos clínicos e farmacológicos. Rev Bras Anesthesiol 2000;50:396-404.

AOUAD, M.T.; NASR, V.G. Emergence agitation in children: an update. Curr Opin Anaesthesiol; 2005;18:614-9.

CAO J.; SHI X.; MIAO, X.; XU, J. Effects of premedication of midazolam or clonidine on perioperative anxiety and pain in children. Biosci Trends. Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai, China. Department of Anesthesiology. 2009;3:115-118.

CAUMO, W.; BROENSTRUB, J.C.; FIALHO, L. *et al.* Risk factors for postoperative anxiety in children. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44:782-789.

CAUMO, W.; HIDALGO, M.P.; SCHMIDT, A.P.; IWAMOTO, C.W.; ADAMATTI, L.C.; BERGAMANN, J.; FERREIRA, M.B. Effect of pre-operative anxiolysis on postoperative pain response in patients undergoing total abdominal hysterectomy. Anaesthesia 2002; 57:740-746.

CAUMO, W.; TORRES, F.; MOREIRA, N.L. J.; AUZANI, J.A.; MONTEIRO, C.A.; LONDERO, G.; RIBEIRO, D.F.; HIDALGO, M.P. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. Anesth Analg 2007;105:1263-1271.

CAUMO, W.; LEVANDOVSKI, R.; HIDALGO, M.P. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Pain 2009; 10:100-108.

COX, R.G.; NEMISH, U.; EWEN, A.; CROWE, M. J. Evidence-based clinical update: does premedication with oral midazolam lead to improved behavioural outcomes in children. Canadian Journal of Anesthesia 2006; 53:1213-1219.

DA H. Oral e sedação consciente inalatória. Clínicas de Odontologia da América do Norte 1999; 43:2: 341-359.

EBADI, M.; GOVITRAPONG, P.; PHANSUWAN-PUJITO, P.; NELSON, F.; REITER, R. J. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. J Pineal Res 1998; 24:193-200.

FAZI, L.; JANTZEN, E. C.; ROSE, J. B.; KURTH, C. D.; WATCHA, M. F. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in

the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001; 92:56-61.

FELD, L. H.; NEGUS, J. B. WHITE, P. F. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology*, 1990; 73: 831-834.

FINLEY,; STEWART, S. H.; BUFFETT, S. J.; WRIGHT, K. D.; MONTEIRO, D. Os altos níveis de impulsividade GA podem contra-indicar medicação pré-anestésica midazolam em crianças. *Journal of Anesthesia* 2006; 53:173-78.

FUNK, W.; JACOB, W.; RIEDL, T. *et al.* Oral preanaesthetic medication for children: double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone. *Br J Anaesth*; 2000;84:335-340.

GORAYB, S. B. S.; SOUZA, M. C. M.; CALDEIRA, S. M. Rotinas e cuidados de vigilância na sala de recuperação anestésica. *Rev Paul Enferm*; 1991:10:19-24.

HAGGLOF, B. Psychological reaction by children of various ages to hospital care and invasive procedures. *Acta Paediatr Suppl*; 1999:88:431:72-78.

HOFFMAN, B.B.; LEFKOWITZ, R. B.; GOODMAN, G. A.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *et al.* Catecolaminas, Drogas Simpaticomiméticas e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos, As bases Farmacológicas da Terapêutica. McGraw-Hill; 1996:146-182.

KAIN, Z. N.; MAYES, L. C.; O'CONNOR, T. Z. *et al.* Preoperative anxiety in children. Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 1996:150:1238-1245.

KAIN, Z. N.; MAYES, L. C.; BELL, C. *et al.* Premedication in United States: a status report. *Anesth Analg*; 1997: 84:427-432.

KAIN, Z. N.; CARAMICO, L. A.; MAYE, L. C.; GENEVRO, J. L.; BORNSTEIN, M. H.; HOFSTADTER, M. B. Preoperative preparation programs in children: a comparative examination. *Anesth Analg*; 1998;87:1249-1255.

Kain ZN, Wang SM, Mayes LC *et al.* Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg*; 1999:88:1042-1047.

Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA *et al.* Social adaptability and other personality characteristics as predictors for children's reactions to surgery. *J Clin Anesth*; 2001:12:549-553.

KAIN, Z. N.; CALDWELL-ANDREWS, A. A.; KRIVUTZA, M. S.; WEINBERG, M. E. Trends in the practice of parental presence during induction of anesthesia and the use of preoperative sedative premedication in the United States, 1995–2002: results of a follow-up national survey. *Anesthesia and Analgesia*; 2004:98:5:1252-1259.

KAIN, Z. N.; CALDWELL-ANDREWS, A. A.; MARANETS, I. *et al.* Preoperative anxiety and emergence delirium and postoperative maladaptive behaviors. *Anesth*

Analg; 2004:99:1648–1654.

KAIN, Z. N.; MACLAREN, J. E.; HERRMANN, L.; MAYES, L.; ROSENBAUM, A.; HATA, J.; LERMAN, J. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology*; 2009:111:44-49.

KARARMAZ, A.; KAYA, S.; TURHANOGLU, S. *et al.* Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anesthesia. *Pediatr Anesth* 2004; 14: 477–482.

KOHR, R.; DURIEUX, M. E. - Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg*; 1998:87:1186-1193.

LUMLEY, M. A.; MELAMED, B. G.; ABELES, L. A. Predicting Children's Presurgical Anxiety and Subsequent Behavior Changes. *Journal of Pediatric Psychology*; 1993:18:18:4:481-497.

MARCH, J. S.; PARKER, J. D.; SULLIVAN, K. The Multidimensional Anxiety Scale for Children: factor structure, reliability, and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 1997:36:554-565.

MOYERS, JR.; BARASH, P. G.; CULLEN, B. F.; STOELTING, R. K. Preoperative medication. *Clinical anesthesia*. 1997:519–533.

NASCIMENTO, JR. P. *TSA Rev Bras Anesthesiol*; 2002:52:6:739 – 746.

PADFIELD, N. L.; TWOHIG, M. M.; FRASER, A. C. Temazepam and trimeprazine compared with placebo as premedication in children. An investigation extended into the first 2 weeks at home. *Br J Anaesth*; 1986:58:487-493.

PARK, J.; FORREST, J.; KOLESAR, R. *et al.* Oral clonidine reduces postoperative PCA morphine requirements. *Anesth Analg*; 1996:82:1192-1196.

PRZYBYLO, H. J.; MARTINI, D. R.; MAZUREK, A. J. *et al.* Assessing behaviour in children emerging from anaesthesia: can we apply psychiatric diagnostic techniques? *Paediatr Anaesth*, 2003:13:609–616.

PUCCINI, *Prática de consultório pediátrico*. *J. Pediatr*; 2003:79:1.

STARGATT, R.; DAVIDSON, A. J.; HUANG, G. H.; CZARNECKI, C.; GIBSON, M. A.; STEWART, S. A. *et al.* A cohort study of the incidence and risk factors for negative behavior changes in children after general anesthesia. *Paediatr Anaesth*; 2006:16:846-859.

SIKICH, N.; LERMAN, J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*; 2004:100:1138-1145.

VAGNOLI, L. *et al.* Clown Doctors as a Treatment for Preoperative Anxiety in Children: A Randomized, Prospective Study *Pediatrics*; 2005;116:563-567.

VERNON, D. T.; THOMPSON, R. H. Research on the effect of experimental interventions on children's behavior after hospitalization: a review and synthesis. *J Dev Behav Pediatr*; 1993;14:36-44.

VEYCKEMANS, F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Op Anesthesiol*; 2001;14:339-343.

VISINTAINER, M. A.; WOLFER, J. A. Psychological preparation for surgery pediatric patients: the effects on children's and parents' stress responses and adjustment. *Pediatrics*; 1975;56:187-202.

VLAJKOVIC, G. P.; SINDJELIC, R. P.; Emergence delirium in children: many questions, few answer. *Anesth Analg*; 2007;104:84-91.

6 ARTIGO EM INGLÊS

Effect of preoperative medications on anxiety and emergence delirium in children undergoing outpatient surgery: A double-blind, randomized, clinical trial

Maira Stangler^{1,4}, Daniela Wolckhuch⁴, Izabel Cristina Custodio de Souza¹, Iraci Lucena da Silva Torres^{1,3}, Wolnei Caumo MD, PhD^{1,2,3}

Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)¹; Anesthetist, Pain and Palliative Care Service at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)²; and Associate Professor, Pharmacology Department, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Brazil³ Pediatric Surgical Service at Hospital da Criança Santo Antônio of Santa Casa of Porto Alegre, Brazil⁴.

From the Post-Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) Porto Alegre, Brazil

Short title: **Premedication in anxiolysis and emergence delirium**

Abstract

Background: Anxiety in the preoperative course and emergence delirium (ED) are common problems in pediatric anesthesia. This study compares the effects of melatonin, clonidine and ketamine with midazolam in anxiety in the preoperative course (preoperative holding area, operation room, and at the introduction of the anesthesia mask) and ED in children undergoing outpatient surgery.

Methods: This randomized, double-blind, controlled trial consisted of 113 children aged 2-6 with ASA physical status I-II, scheduled to undergo general anesthesia. Patients were assigned to receive oral melatonin 0.5 mg/kg (n=28), clonidine 4 µg/kg (n=29), ketamine 6 mg/kg (n=29) or midazolam 0.5 mg/kg (n=27). The modified Yale Preoperative Anxiety Scale (MYPAS) and Pediatric Anaesthesia Emergence Delirium (PAED) instruments were utilized.

Results: The midazolam-treated patients presented superior anxiolytic effects compared to the other three treatments within 45 minutes after medication and at entrance into the operating room. At the introduction of the mask ketamine-treated showed higher anxiolysis. There is an effect of treatment ($P=0.04$), an interaction between group and time (0.010) and an effect over time ($P=0.001$). Compared with midazolam, the number needed to treat (NNT) to prevent severe ED using melatonin and ketamine was 3.25 (CI 95%, 1.88 to 22.47) and 2.83 (CI 95%, 1.77 to 10.61), respectively.

Conclusion: Midazolam was more effective than the other three treatments to produce anxiolysis until the introduction of the anesthesia mask, although it resulted in higher risk of severe postoperative ED. Presumably the associations of preoperative medication could improve the perioperative outcomes.

Key words: anxiety, delirium; surgery; melatonin, midazolam; ketamine, clonidine.

Introduction

Fear and anxiety in the preoperative holding area and during the induction of anesthesia produces aggressive reactions, increased patient discomfort, and makes the postoperative pain management more difficult^{1,2}. To reduce its negative impact, the standard and most common premedication is midazolam because of its efficacy on amnesia, anxiolysis in the holding area, and separation anxiety³. However, midazolam increases the agitation of children at the induction of anesthesia as well as the incidence of emergence delirium (ED) compared with melatonin⁴. ED occurs in 80% of children after sevoflurane and desflurane anesthesia⁵. ED is a disturbance in a child's awareness of and attention to his/her environment followed by disorientation and perceptual alterations including hypersensitivity to stimuli and hyperactive motor behavior in the immediate postanesthesia period⁶. Factors such as age, preoperative anxiety, anesthetic (e.g., desflurane), and postoperative pain have been suggested as possible etiologies⁷.

Taking into account that preoperative anxiolysis facilitates anesthesia induction and decreases the incidence of late postoperative behavioral changes⁸, it is important to compare the less obvious efficacy of anxiolytics in the preoperative course (preoperative holding area, operation room, and at the introduction of the anesthesia mask) and in ED⁵. Although the effectiveness of preoperative midazolam in reducing preoperative anxiety is established³, and the effects of other medications have been demonstrated^{9,10,11}, there is a lack of evidence about their effect on ED and in the anxiolysis of the preoperative course. Thus, to support clinical decisions in the preoperative course further studies should explore the efficacy of each drug.

Taking this in account, our study compare the effects of melatonin, clonidine and ketamine with midazolam in reducing anxiety in the preoperative course (preoperative holding area, operation room, and at the introduction of the anesthesia mask) and ED in

children undergoing outpatient surgery. The null hypothesis was that there was no difference in anxiety and ED among the four treatments.

Materials and Methods

Study population

The Medical Ethics Committee of the Santo Antonio Children's Hospital of Santa Casa of Porto Alegre approved the study protocol and parents gave written informed consent. The subjects were 113 children aged 2-6 with ASA I-II physical class and who were undergoing outpatient elective surgery of herniorrhaphy, postectomy/postoplasty or orquidopexy with general anesthesia. To control diurnal variation in blood melatonin levels¹², only children whose surgery was scheduled between 8 a.m and 5 p.m were recruited. None of the patients had history of chronic illness, previous surgery, prematurity, psychiatric illness, developmental delay, used anticonvulsants and or other psychotropic medications. The sequence of assessments and interventions is presented in **figure 1**.

Interventions

The premedicants in the four groups were: 0.5mg/kg oral midazolam (maximum dose 15 mg)⁹ (Dormonid®, Cristalia Ltd, Basel, Brazil) (control) or 0.5 mg /kg oral melatonin (maximum dose 15 mg)⁹ (Sigma Chemical, Germany which provided batch-by-batch certificates of analysis of authenticating the purity of each batch) or clonidine 4 µg/kg (maximum dose 150 µg)¹⁰ (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, USA) or ketamine oral 6 mg/kg (maximum dose 120 µg)¹¹ (Ketamin S (+) ®, Cristalia Ltd, Basel, Brazil). The pharmacist prepared the study drugs with 3-5 ml of syrup in a

needleless syringe marked only with a coded label to maintain the double-blinded nature of the study.

Randomization

We randomly assigned the patients to one of four groups (melatonin, midazolam, clonidine and ketamine) using computer-generated numbers. We used a fixed block size of 12 to ensure that equal numbers of participants were randomized into the four groups. We stratified the randomization by gender and age with cutoff point at 4 years. Before the recruitment phase the envelopes containing all protocol materials were prepared and numbered sequentially. They were grouped so that the contents of each sealed envelope contained the allocated treatment. A random number was assigned to each envelope. The pharmacist who prepared and delivered the medication opened the envelopes sequentially. During the entire timeline of the protocol, the patients, parents, anesthesiologists and evaluator were all blinded to the group assignment.

Outcomes

The two primary outcomes were anxiety in the preoperative course (preoperative holding area, operation room, and at the introduction of the anesthesia mask) and ED status within the first 30 min after the child awoke. The delirium was considered clinically important when scores on PAED were higher than 10, that is, when the the child was thrashing and/or needing restraint and/or constantly crying and/or demanding pharmacological intervention.

Instruments and assessments

Only one evaluator who had received (60h) of training with role playing activities and discussions focusing on difficulties that might occur during the interview administered all the psychological instruments to the children and parents. During the recovery period an experienced and trained research nurse, with more than ten years of work in pediatric post-anesthesia care and who was blinded to the premedication protocol evaluated every patient. In the perioperative course all patients were evaluated by the same anesthetist who provided them with information and instructed them on the sequence of the procedures.

a) The modified Yale Preoperative Anxiety Scale (MYPAS) adapted to Brazilian Portuguese was used to assess preoperative anxiety¹³. The instrument consisted of 5 domains and 27 behaviors (activity, emotional expressivity, state of arousal and vocalization) and is widely used in the perioperative literature. This instrument has good reliability and validity when compared with both the C-STAI and cortisol levels¹⁴. The MYPAS score ranges from 22.5 to 100 with the higher scores indicating greater anxiety. The same blinded research assistant performed the assessments in the following periods: before medication, 45 minutes after, at the entrance of the surgical room and when the anesthesia mask was introduced.

b) Using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED)⁶ the same trained and experienced nurse assessed the emergence behavior every 5 minutes during the first 30 minutes after the child awoke. The score reported was the maximum value measured during that period. Total scores ranged from zero to 20; the degree of ED increased directly with the total score. To define the severity the scores were classified using 10 as the cut off point because previous studies demonstrated a sensitivity of 0.85 and a false-positive rate (1-specificity) of 0.041 to detect delirium with agitation that required pharmacologic intervention. Scores equal or lower than 10 did not require any pharmacologic intervention

while scores higher than 10 did with children thrashing and/or needing restraint and/or constantly crying¹⁵.

Other measures

c) Patient characteristics were collected using a structured questionnaire.

d) A trained nurse evaluated the postoperative pain/discomfort upon arrival at, 30, 60, and 90 minutes using the Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)¹⁶. CHEOPS is an observation scale for measuring postoperative pain in children aged 1-7 yrs and includes six categories of pain behavior: cry, facial, verbal, torso, touch, and legs. Each category has three or four grades. CHEOPS has a minimum possible score of 4 points (no pain) to a maximum of 13 points (the worst pain). The scale has been tested for both reliability and validity. If the total score on the pain/discomfort scale at any evaluation point exceeded six points on CHEOPS the child was treated with 0.05µg/kg of morphine intravenous. Postoperative nausea and vomiting was treated with 15µg/kg (maximum of 2 mg) of metoclopramide.

e) The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is a 40- item parental self-report measuring state anxiety and trait anxiety scale. Total scores for state and trait portions separately range from 20 to 80; higher scores denote higher levels of anxiety¹⁷.

f) The Emotionality, Activity, Sociability, and Impulsivity Scale (EASI), adapted to Brazilian Portuguese, was used to assess the child's baseline temperament. This is a standardized tool which assesses temperament in children and includes 20 items in four behavioral categories: Emotionality, Activity, Sociability, and Impulsivity. A parent was asked to rate, on a five-point scale, the child's behavior patterns. The score ranges from 5 to 25 for each category with larger scores indicating greater baseline emotionality, activity, sociability, or impulsivity. The instrument has good validity when compared with other measures of temperament for preschool-age children¹⁸.

g) Nausea and vomiting were defined as the global number obtained from the anesthesia to discharge.

c) Time to awake after conclusion of anesthesia and time of discharge were assessed in minutes.

Study Protocol

Pre-anesthetic Assessment: The first evaluation was one week before hospitalization in the preoperative assessment area when the patient's characteristics were collected. The child's temperament was assessed as well as the trait-anxiety of the parents.

Preoperative Holding Area: The state anxiety of the child and of the parents was evaluated on the day of surgery. The children received the medication according to randomization 45 minutes before entering the surgical room. Parents were present at the induction of anesthesia.

Operation Room (OR): Upon arrival in the operating room a pulse oximeter probe was placed on the child's finger. Nitrous oxide 70% in a balance of oxygen was delivered through a scented facemask at a fresh gas flow of 10 l/min. After 2 minutes, sevoflurane was introduced with a concentration of 0.5% and increased every three breaths to a maximum of 6%. After induction of anesthesia sevoflurane was changed to isoflurane administered via laryngeal mask throughout the anesthetic period. All patients received neural block for postoperative analgesia prior to incision. Penile block (postectomy/postoplasty) or inguinal/hipogastric nervous block (herniorrhaphy/orquidopexy) with levobupivacaine 0.25% (volume: 4 ml). The block was performed by an experienced pediatric anesthetist. At the beginning of skin suture the isoflurane concentration was reduced to 0.7% and discontinued at the time of the last

suture while maintaining a 40:60% mixture of oxygen/nitrous oxide until the end of the wound dressing. The child was then allowed to breathe 100% oxygen until complete recovery of his reflexes. All patients received dipyrone 15 mg/kg after induction of anesthesia. The anaesthetic agent was turned off with the last surgical stimulus and the patient was allowed to wake spontaneously with minimal handling. Ventilation was continued until spontaneous breathing. An observed, blinded to premedication, timed the patient's first gross limb movement, eye opening, establishment of regular breathing pattern, admission to and discharge from the recovery room. The child was transferred to the recovery room where one of the parents was waiting.

Postanesthesia Care Unit (PACU): One blinded nurse research assistant who collected all the data in the PACU evaluated the incidence of ED every five minutes during the first 30 minutes after the child awoke. Children were discharged approximately 1–2 h after the conclusion of their surgery.

Statistical analysis

The sample size was estimated by two primary outcomes: preoperative anxiety and severe ED status. The estimates were based on previous investigations involving anxiety^{16,17} and ED⁴. The General Power Analysis Program (G-Power*3, Inc., Germany) was used to calculate the sample size using the one-way analysis of variance indicating a total of 100 divided in four equally balanced treatment groups (n=25) in order to detect a large standardized mean difference [being (f) > 0.25], with a power of 0.9 (with a 2-tailed level of 0.05)¹⁹. The sample size for the outcome ED was estimated considering a rate of 5% in anyone of the three treatments (melatonin, clonidine and ketamine), which corresponds to a prorating incidence of delirium reported in previous studies in children undergoing outpatient surgery²⁰. For the midazolam group we considered earlier studies of

25% of ED⁴. A sample size of 100 (25 per group) was required to detect a 20% difference with a power of 80% (with a 2-tailed level of 0.05). The estimated sample size was increased to 20% to guarantee the power of the study with potential dropout.

Participant characteristics and measurements in normally distributed data were analyzed using a one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni's post hoc. Categorical data were examined by the Chi-square test to compare frequencies. The *t* test for independent samples was used to compare the mean of morphine doses between patients with the absence, mild and moderate delirium with those who presented severe postoperative delirium.

The effects of the treatment on anxiety presented as standardized mean difference (SMD) were calculated from the following equation [(mean scores on the MYPAS reported previous medication)] minus [(mean scores on MYPAS of each one of the following periods: 45 min after medication, in the entrance of OR and when the anesthesia mask was introduced)]. The value was divided by the pooled SD (standard deviation) of all groups in each time point^{21,22}. The SMD was compared by repeated-measures ANOVA with the treatment group as the factor and time as the repeated measure. Bonferroni's test for post hoc was used to identify differences at each time point. These analyses were adjusted by the child's age.

The impact of the treatment effect to avoid clinical agitation with delirium that required medication was demonstrated by relative risk (RR) and by the number needed to treat (NNT). Considering the PAED scores: absence of agitation, mild or moderate agitation (scores ≤ 10), and consistent delirium with agitation (>10). For the analyses, statistical significance was set at $P < 0.05$ (two-tailed). Data were analyzed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL) and Excel.

Results

A total of 118 children were randomized into one of four groups (**Figure 1**). Five patients who received preoperative interventions were excluded from the analysis: two canceled the surgery, two withdrew, and one presented postoperative bleeding that demanded new surgical intervention. Patients' characteristics and perioperative variables are similar between treatments and are summarized in Table 1.

Between-group changes in efficacy on anxiety

The effect of anxiolytic preoperative interventions are presented on **Figure 3**. There is an effect of treatment [$F(3, 108) = 31.00, P = 0.04$], an interaction between group and time [$F(3, 108) = 2.06, P = 0.01$] and an effect over time [$F(1, 108) = 13.97, P = 0.001$]. The effect of midazolam was the highest of the three treatments. However, in the moment that the anesthesia mask was introduced the midazolam-treated presented higher anxiety compared with the other treatments. At the introduction of the mask, ketamine-treated showed higher anxiolysis compared with midazolam and clonidine. Younger children presented lower response to treatments [$F(3, 108) = 4.03, P = 0.00$].

Between-group changes in efficacy on emergence delirium

The effect of treatment in ED is presented in **figure 4**. The comparison of means using ANOVA demonstrated that there is a difference between treatments. The incidence of severe symptoms of ED was 62.7% in the midazolam-treated compared with 27.6% in ketamine-treated, 60% in clonidine-treated and 32.1% in melatonin-treated, respectively. In midazolam-treated the relative risk (RR) of severe symptoms of ED compared with each treatment group was: melatonin-treated [RR=1.96 [95% CI, 1.09 to 3.50], and the NNT= 3.25 (1.88 to 22.47)]; ketamine-treated [RR =2.28 (95% CI, 1.24 to 4.27), and NNT=2.83

(1.77 to 10.61)]; clonidine-treated [(RR =1.07 (95% CI, .70 to 1.60)]. The mean \pm SD of morphine doses in children with severe symptoms of ED (PAED score >10) compared with those without moderate delirium (PAED score <10) was 0.12 ± 0.32 vs. 0.00 ± 0.00 ($t=2.09$; $P=0.04$) while the acetaminophen doses were 0.32 ± 0.50 vs. 0.30 ± 0.48 ($t=0.17$; $P=0.86$), respectively.

Discussion

Our findings demonstrate that the effect of preoperative medication in general determines a moderate to large anxiolysis (**Figure 3**). However, to the best of our knowledge, this is the first investigation that extends the data in the literature providing additional evidence that compare simultaneously in one clinical trial the impact of midazolam, melatonin, clonidine, and ketamine on anxiolysis in the preoperative course and ED. Midazolam provided better anxiolytic effect in the holding area and up to the entrance in the OR but the midazolam-treated were more anxious at the introduction of the anesthesia mask and produced more severe postoperative delirium. This concurs with the results of previous randomized studies that agitation at anesthesia induction with oral midazolam was significantly greater than with melatonin⁴. Our findings were congruent with previous randomized clinical trials demonstrating that melatonin was more effective than midazolam in attenuating emergence delirium⁹. A similar finding was reported by Cote et al. (2002)²³ that there is an almost ninefold higher risk of the development of postoperative delirium in children who were premedicated with midazolam than over those who were not premedicated before outpatient surgery with isoflurane and halothane anesthesia. Although Cote's study may be disputed because of a lack of randomization our findings demonstrate that the important relationship between the preoperative medication

and postoperative delirium is drug-specific (**Table 2**). Previous studies also support a higher incidence of postoperative delirium with the use of benzodiazepines linked with their paradoxical reactions themselves being reversed with flumazenil²⁴.

We found that ketamine has a protective effect in reducing ED while clonidine failed to demonstrate this effect. In contrast to our findings, Kulka et al.²⁵ using 2 µg/kg clonidine intravenously reported a decrease in agitation. Bock et al.²⁶ also found reduced incidence of agitation with a dosage of 3 µg/kg intravenous clonidine, although a smaller dose (1.5 µg/kg) failed to prevent agitation²⁷. We presume that the anxiolytic effect of clonidine is dose dependent because it is an α -2 adrenoreceptor agonist with known sedative anxiolytic and analgesic effects.^{2,28} It is unlikely that the failure found in our study as well as in previous studies is explained by its inefficacy in preventing ED but that the dose and route of administration might be involved in the discrepancy among the different studies. Furthermore, more studies are needed to establish the optimal dosage of clonidine for the prevention of emergence agitation after anesthesia.

Ketamine has sedative, amnesic, and analgesic properties. The effect that was observed in decreasing the incidence of ED is consistent throughout the studies in different doses, age range, as well as in diverse surgical types^{5,11,29}. This finding is corroborated by evidences of study with animals in which our group found that the use of NMDA antagonists such as S(+)-ketamine in infant rats reduces anxiety levels in the medium- and long-term,³⁰ which could explain its effect in ED.

It is important to emphasize that this study examines the effects of melatonin, clonidine and ketamine with midazolam in reducing anxiety in the preoperative course and ED in children undergoing outpatient surgery. Although the effect of midazolam on anxiolysis, pain, amnesia and delayed behavioral changes is well established, its effect on delirium and its relationship with the other anxiolytics used in the preoperative course

should be further investigated³. Based on this rationale, we could not justify including a placebo group and deprive the children of the benefits of preoperative medications. The alternative therapeutic options should add to the effects of midazolam in the perioperative course. These findings could facilitate medication options that supersede midazolam by aggregating its benefits.

Several methodological issues related to this study have to be addressed. First, to avoid confusion, we used a validated instrument in order to recognize the difference among the agitation and delirium. To permit clinically important definitions for future studies we considered delirium severe when scores on PAED was higher than 10, which demanded restraint and or pharmacological intervention. Second, the effect of treatment was compared by the standardization mean difference because this estimates the effect size of treatment more precisely^{21,22}. Third, the time to awake in melatonin treated patients was shorter but the time to discharge was similar between treatments. This parameter is likely not to be a determinant for choosing the type of premedication. Fourth, we used the standardized analgesia and anesthesia technique so it is unlikely that these factors determined our findings. Fifth, to control possible bias of assessment and to assure the reliability of the assessments only one trained research assistant was used to make all the preoperative assessments and one nurse with more than ten years in postoperative pediatric care for the postoperative assessments. Sixth, we did not address the issue of postoperative behavioral changes as they relate to the amount of amnesia manifested by each child. It would have been beneficial to assess whether children who were more amnestic exhibited less behavioral changes than children who were less amnestic. This issue is important and should be addressed in future studies. Seventh, the doses of midazolam, melatonin, clonidine and ketamine were in accordance with the literature^{9,10,11}.

To determine their anxiolytic effect the first assessment was made within 45 min after intake. This time was standardized to observe the anxiolytic effect of premedication.^{9,20} To control the possible effect of endogenous melatonin levels throughout the day only children whose surgery was scheduled between 8 a.m and 5 p.m. were recruited (to guarantee that the surgery occur in the daytime in our country independently of the period of year). It is unlikely that the effect of endogenous melatonin had sufficient relevance to change the direction of the conclusion because of its low plasmatic level during the day. Finally, we maintain the blinding of patients, team management and research members to the postoperative intervention. This permitted us to control possible co-interventions and assessment bias. Therefore, it is improbable that the observed clinical effect could be attributed to other factors.

In conclusion, midazolam administered before surgery is more effective than melatonin, clonidine and ketamine to produce anxiolysis and sedation before introducing the anesthesia mask, although it resulted in higher risk of severe postoperative ED. Presumably the associations of preoperative medication could improve the perioperative outcomes. Future clinical studies should explore the impact of the associations of preoperative medications in relevant clinical outcomes.

Acknowledgments

We would like to thank research assistants Nadima Vieira Toscano, Ana Paula da Rosa Rodrigues, Carlos Eduardo Batista Martins, Manoela Vieira Meneguzzi, Monia Eliza Werlang, Paula de Freitas Wildt e Marjorie Korting for their assistance in the data management.

Declaration of interests

The authors declare that there are no financial or other relationships that might lead

to a conflict of interest.

Funding

This research was supported by the following Brazilian funding agencies: Committee for the Development of Higher Education Personnel – CAPES - PNPd/CAPES (for W.C and I.C.C.S), National Council for Scientific and Technological Development - CNPq (Dr. I.L.S.Torres), Postgraduate Program in Medical Sciences at the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul, and Foundation of Support of Research at Rio Grande do Sul (FAPERGS).

References

1. Kain Z, Mayes L, O'Connor T, Cicchetti D. Preoperative anxiety in children: Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adol Med* 1996;150:1238–45.
2. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MPL. Preoperative Anxiolytic Effect of Melatonin and Clonidine on Postoperative Pain and Morphine Consumption in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Pain* 2009;10:100-8.
3. Kain Z, Hofstadter M, Mayes L, Krivutza D, Alexander G, Wang SM, Reznick S. Midazolam effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology* 2000;93:676-84.
4. Kain Z, MacLaren J, Herrmann L, Mayes L, Rosenbaum A, Hata J, Lerman J. Preoperative melatonin and its effects on induction and emergence in children undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 2009;111:44-9.
5. Dahmani S, Stany I, Brasher C, Lejeune C, Bruneau B, Wood C, Nivoche Y, Constant I, Murat. Pharmacological prevention of sevoflurane - and desflurane - related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth* 2010;104:216-23.
6. Sikich N, Lerman J; Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology* 2004;100:1138-45.
7. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait A. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2003;96:1625–30.
8. Kain Z, Caldwell-Andrews A, Maranets I, McClain B, Gaal D, Mayes L, Feng R, Zhang H. Preoperative Anxiety and Emergence Delirium and Postoperative Maladaptive Behaviors. *Anesth Analg* 2004;99:1648 –54.
9. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, Albassam A. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:189-96.

10. McCann ME, Kain Z. The Management of Preoperative Anxiety in Children: An Update. *Anesth Analg* 2001;93:98–105.
11. Karamaz A, Kaya S, Turhanoglu S, Ozyilmaz M. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:477-82.
12. Zawilska J, Skene D, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009;61:383-410.
13. Guaratini A, Marcolino J, Teixeira A, Bernardis R, Passarelli M, Mathias L. A Transversal Study on Preoperative Anxiety in Children: Use of the Modified Yale Scale. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2006;56:596-601.
14. Kain Z, Mayes L, Cicchetti D, Bagnall A, Finley J, Hofstadter M. The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a ‘gold standard’? *Anesth Analg* 1997;85:783–8.
15. Bong C, Ng A. Evaluation of emergence delirium in Asian children using the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Paediatr Anaesth* 2009;19:593–600.
16. McGrath P, Johnson G, Goodman J. CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children. *Adv Pain Research Therapy* 1985;9:395-402.
17. Biaggio A. A decade of research on State-Trait Anxiety in Brazil. In: Spielberger C, Diaz-Guerrero R. *Cross-Cultural Anxiety* New York 1990;157-67.
18. Buss A, Plomin R. *Theory and Measurement of EAS, Temperament: Early Developing Personality Traits*. L. Erlbaum Associates 1984;74–9.
19. Kain Z, Caldwell-Andrews A, Wang S. Psychological preparation of the parent and pediatric surgical patient. *Anesthesiology* 2002;20:69–88.

20. Almenrader N, Passariello M, Coccetti B, Haiberger R, Pietropaoli P. Premedication in children: a comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1143-9.
21. Herbert R. How to estimate treatment effects from reports of clinical trials. I: Continuous outcomes. *Aust J Physiother* 2000;46:229-35.
22. Cohen J. Statistics don't lie: anti-affirmative action is bad for our health. *Acad Med* 1997;72:1084.
23. Coté C, Cohen I, Suresh S, Rabb M, Rose J, Weldon B, Davis P, Karl H, Hummer K, Collins P. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg* 2002;94:37-43.
24. Galford R. *Problems in anesthesiology: Approach to diagnosis*. Little, Brown & Company 1992;341-3.
25. Kulka P, Bressemer M, Tryba M. Clonidine Prevents Sevoflurane-Induced Agitation in Children. *Anesth Analg* 2001;93:335-38.
26. Bock M, Kunz P, Schreckenberger R, Graf B, Martin E, Motsch J. Comparison of caudal and intravenous clonidine in the prevention of agitation after sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 2002;88:790-96.
27. Lankinen U, Avela R, Tarkkila P. The Prevention of emergence agitation with tropisetron or clonidine after sevoflurane anesthesia in small children undergoing adenoidectomy. *Anesth Analg* 2006;102:1383-86.
28. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, Nivoche Y, Constant I, Murat. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:397-402.
29. Dalens B, Pinard A, Létourneau D, Albert N, Truchon R. Prevention of emergence agitation after sevoflurane anesthesia for pediatric cerebral resonance imaging by small

doses of ketamine or nalbuphine administered just before discontinuing anesthesia. *Anesth Analg* 2006;102:1056–61.

30. Medeiros L, Rozisky J, de Souza A, Hidalgo M, Netto C, Caumo W, Battastini A, Torres I. Lifetime behavioural changes after exposure to anaesthetics in infant rats. *Behav Brain Research* 2010;17:51-56.

Table 1. Characteristics of the study sample. Values are presented as mean \pm standard deviation or frequency (n=113).

Characteristic	Group				F	P value
	Midazolam (n=27)	Melatonin (n=28)	Clonidine (n=29)	Ketamine (n=29)		
Sex status M/F‡	17/10	18/10	22/7	26/3	---	6.37
Vomit yes/no‡	5/22	7/21	1/28	11/18		10.80
ASA status I/II ‡	25/2	25/3	26/3	23/6	---	1.69
Hernia/Orchidopexy/ Postoplasty‡	23/2/2	19/5/4	22/4/3	20/4/5	---	0.46
MYPAS baseline†	29.84 \pm 10.60	30.46 \pm 13.24	30.3 \pm 12.31	31.72 \pm 12.71	0.27	0.83
Temperament (EASI)						
EASI total score†	66.67 \pm 12.71	68.71 \pm 10.13	65.60 \pm 10.14	67.17 \pm 11.55	0.38	0.76
Awake of anesthesia (min)	54.78 \pm 28.04 ^a	32.91 \pm 25.61 ^b	52.08 \pm 26.27 ^a	55.23 \pm 27.57 ^a	3.03	0.04
Discharge (min)	149.75 \pm 64.00	162.18 \pm 59.11	175.67 \pm 74.13	167.89 \pm 63.18	1.03	0.63
Parents, mean \pmSD						
Education, y†	7.52 \pm 2.73	7.96 \pm 2.72	8.40 \pm 2.94	7.34 \pm 2.45	0.86	0.46
State-anxiety (STAI)†	44.64 \pm 7.97	44.42 \pm 8.50	42.50 \pm .71	42.41 \pm 6.95	0.66	0.59
Trait-anxiety (STAI) †	38.60 \pm 11.35	37.36 \pm 10.46	41.46 \pm 13.63	40.27 \pm 12.66	0.63	0.58

EASI – Emotionality, Activity, Sociability and Impulsivity Scale of child temperament assess;

MYPAS - Modified Yale Preoperative Anxiety Scale

‡= Chi-Square test to compare frequencies

†Analysis of variance (ANOVA) to compare mean \pm SD.

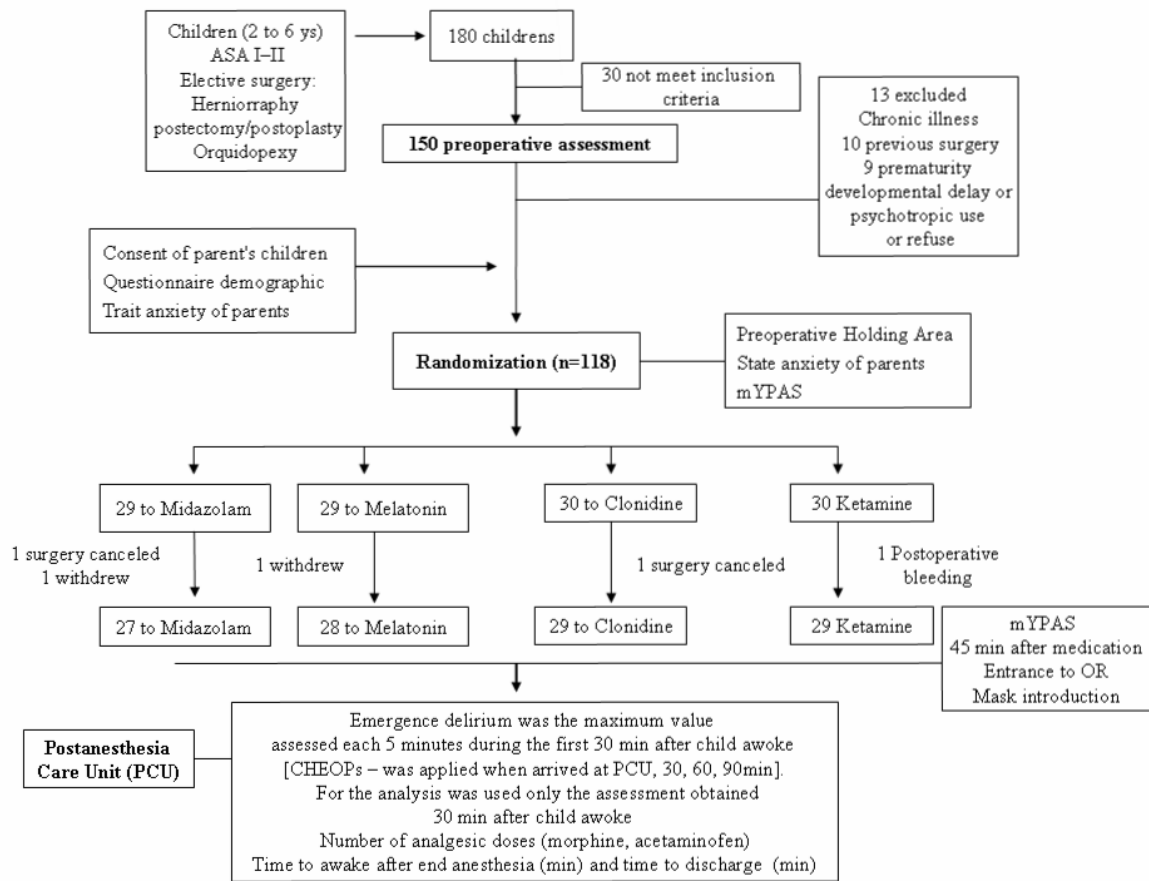


Figure 1

Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED)

- 1 The child makes eye contact with the caregiver
- 2 The child's actions are purposeful
- 3 The child is aware of his/her surroundings
- 4 The child is restless
- 5 The child is inconsolable

Items 1, 2 and 3 are reverse scored as follows: 4, not at all; 3, just a little; 2, quite a bit; 1, very much; 0, extremely. Items 4 and 5 are scored as follows: 0, not at all; 1, just a little; 2, quite a bit; 3, very much; 4, extremely. The scores of each item were summed to obtain a total.

Figure 2

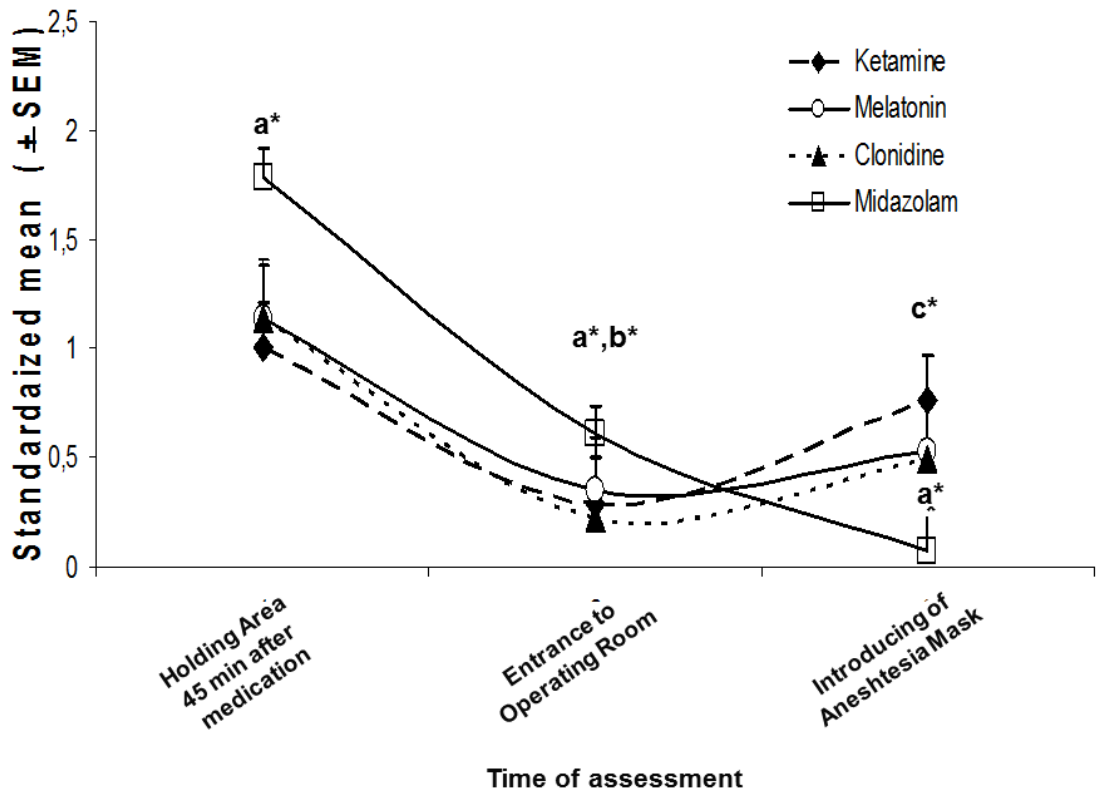


Figure 3

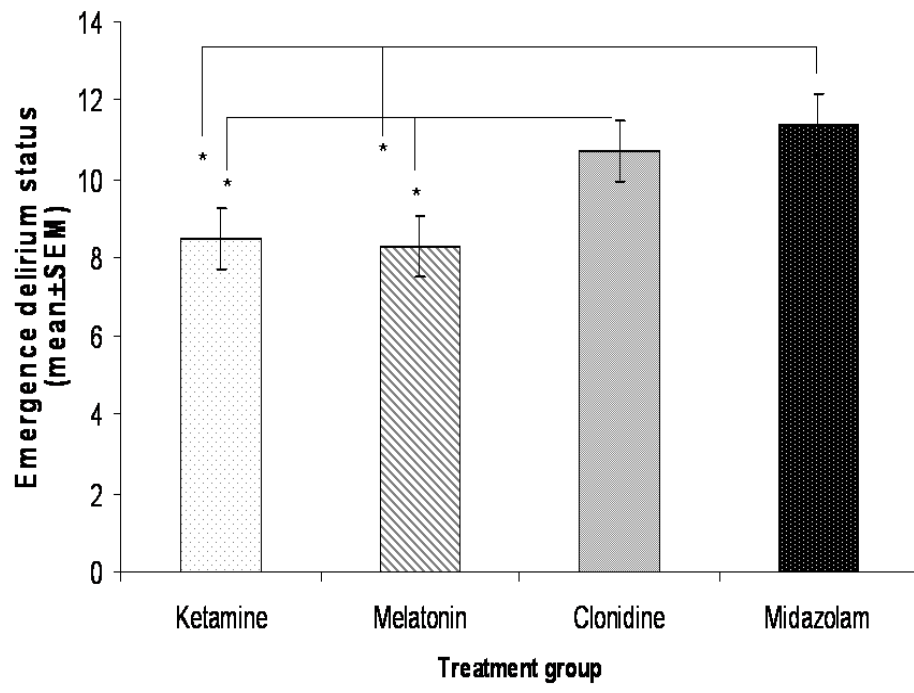


Figure 4

Legends

Figure 1. Flow diagram of study, including number of patients at each point.

Figure 2. Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale (PAED)

Figure 3: Effect of interventions on anxiety assessed by the standardized mean difference (SMD) across time as a function of the various treatment groups. Data are presented as mean standardized mean \pm SEM. Asterisks positioned above the symbols indicate significant difference ($P < 0.05$) at time points between the interventions and control group (midazolam) compared by 1-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Bonferroni test for post hoc comparisons. *a* = Difference of midazolam of all other treatments, *b* = difference of midazolam compared with clonidine, *c* = difference of ketamine compared with clonidine and midazolam.

Figure 4. ED data are presented as mean \pm SEM. Asterisks positioned above the symbols indicate significant difference ($P < 0.05$) between groups compared by 1-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Bonferroni test for post hoc.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados demonstraram que o efeito da medicação pré-operatória, em geral, determinou um tamanho de efeito moderado a grande sobre a ansiedade nas quatro intervenções. Esta é a primeira investigação que fornece evidências adicionais na comparação simultânea, em um ensaio clínico, do impacto de quatro medicamentos pré-operatórios na ansiólise e no delírio ao despertar. No entanto, midazolam determinou melhor efeito ansiolítico na exploração da área e da entrada no centro cirúrgico. Mas, na colocação da máscara anestésica, os demais foram os de menores taxas de ansiedade. Além disso, midazolam apresenta maior risco de delírio pós-operatório grave, o que pode estar associado a um efeito desinibidor sobre as crianças mais impulsivas e naquelas com maior retraimento social, ou seja, mais isoladas. Para eliminar a dor como potencial fonte de desconforto e agitação, as crianças com sinais e sintomas de delírio grave, também receberam analgésico opiáceo adicional (morfina), o que não ocorreu com a cetamina, devido ao efeito protetor que produz para reduzir o delírio ao despertar, não demonstrado pelos outros três fármacos.

Melatonina mostrou o despertar mais rápido comparado ao dos demais, mas o tempo de alta hospital foi semelhante entre os tratamentos. Assim, este parâmetro não é fator determinante para escolha do tipo de medicação. Com base nos achados da literatura, midazolam, um agente ansiolítico amplamente utilizado como pré-medicação, parece ser um candidato lógico para a prevenção do delírio. Entretanto, nossos resultados não suportam tal afirmação e sugerem que a escolha da medicação pré-operatória deve levar em conta as propriedades específicas dos fármacos e os aspectos do temperamento dos pacientes para evitar delírio e surgimento da ansiedade durante a colocação da máscara anestésica. Propõe-se, assim, um estudo clínico futuro para avaliar a combinação das demais medicações pré-operatórias com o midazolam, que permita melhorar os resultados perioperatórios através do efeito benéfico aditivo.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

Nossos resultados sugerem que a escolha da medicação pré-operatória considere as propriedades específicas dos fármacos utilizados e os aspectos temperamentais dos pacientes, reduzindo o surgimento do delírio e da ansiedade. Os dados aqui registrados poderão auxiliar na compreensão dos efeitos obtidos por meio de uma combinação de pré-medicações que, de maneira mais eficaz, amenize a ansiedade e a agitação ao despertar de crianças que se submetem as cirurgias com anestesia geral, sem retardar a alta hospitalar. Assim, esperamos que um estudo clínico futuro possa avaliar a combinação de midazolam com uma das medicações pré-operatórias estudadas. Permitindo melhorar os resultados perioperatórios através de seus efeitos aditivos benéficos.

ANEXOS

ANEXO A – Consentimento Informado

GRUPO DE PESQUISA DOR E NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____

Data da entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Testagem: _____

Nº no Banco: _____

Consentimento Informado

NOME DO ESTUDO: EFEITO DE INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS PRÉ-OPERATÓRIAS NOS DESFECHOS PERIOPERATÓRIOS EM CRIANÇAS

Número do protocolo: _____

INSTITUIÇÃO: Hospital da Criança Santo Antônio

Pesquisador responsável: Enfermeira Maira Isis S. Stangler Telefone: (51) 9113-3842

1. OBJETIVOS DESTE ESTUDO

A finalidade deste estudo é comparar o efeito calmante de quatro medicamentos **midazolam, melatonina, clonidina e a cetamina** para diminuir a ansiedade das crianças antes da cirurgia, ao acordar e na disposição quando já estiverem em casa.

2. EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

O (A) senhor (a) e seu (sua) filho (a) terão que responder algumas perguntas antes da cirurgia, no pós-operatório imediato e após a cirurgia, quando já estiverem em casa. Salientamos que algumas dessas perguntas serão feitas por telefone. Todos os procedimentos serão realizados conforme a rotina do Hospital da Criança Santo Antônio. Mas, neste estudo será utilizado um sorteio para determinar a medicação que seu filho (a) irá receber como calmante antes da cirurgia. A sua participação e a de seu (sua) filho (a) é voluntária. Se concordarem, ambos terão que responder as perguntas para avaliar o grau de sua ansiedade, níveis de dor, comportamento e sono.

3. POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O possível desconforto do presente estudo são as perguntas realizadas antes e após a cirurgia, quando o (a) senhor (a) poderá estar preocupado com os cuidados com seu (sua) filho (a). O possível desconforto para seu (a) filho (a) poderá ser a diferença no efeito dos calmantes, mas eles já são utilizados para esta finalidade, embora não saibamos se algum deles é melhor para esta finalidade.

4. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DESTE ESTUDO

Normalmente as crianças têm medo e ficam ansiosas quando estão em ambiente estranho, para realizar um procedimento que não conhecem como é o caso da cirurgia. O midazolam é o

medicamento mais utilizado para a sedação de crianças e adultos. Mas, as medicações cetamina e clonidina também já apresentaram bons resultados, sendo também seguros. A melatonina tem sido utilizada para induzir sono em pessoas que viajam e também como medicação pré-anestésica em adultos. No entanto, este medicamento apresenta características favoráveis para sedação de crianças antes de cirurgias, pois pode produzir sonolência, aliviar a dor sem deprimir a respiração. Acredita-se que os três últimos medicamentos possam ser boas alternativas ao midazolam na sedação de pacientes antes da cirurgia. Os resultados desse estudo poderão responder algumas dessas perguntas, como, saber se algum desses medicamentos poderá produzir melhor resultado na recuperação dos pacientes.

5. EXCLUSÃO DO ESTUDO

O investigador responsável poderá excluir seu (sua) filho (a) do estudo, sem o seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se o (a) senhor (a) não cumprir o programa estabelecido.

6. DIREITO DE DESISTÊNCIA

O (A) senhor (a) ou seu (sua) filho (a) pode desistir de participar a qualquer momento. Suas decisões de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada, não afetará o atendimento médico posterior.

7. SIGILO

Todas as informações obtidas deste estudo poderão ser publicadas com finalidade científica de forma anônima.

8. CONSENTIMENTO

Declaro ter lido - ou me foi lido - as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, do presente estudo.

Assinatura do responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador responsável

Porto Alegre, -- de -- de 20--.

ANEXO B – Questionário para avaliação de nível sócio-econômico e história progressa

GRUPO DE PESQUISA DOR E NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____

Data da entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Testagem: _____

Nº no Banco: _____

**QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DE NÍVEL SÓCIO-ECONÔMICO
E HISTÓRIA PREGRESSA**

1. Fones: () _____ () _____ () _____

2. Endereço (incluir CEP): _____

3. Data prevista da cirurgia: ____/____/____

4. Cirurgia: () unilateral () bilateral

5. Data de Nascimento: ____/____/____ Idade (anos): _____

6. Sexo: () masculino () feminino

7. Ordem de nascimento: _____

8. Doenças: _____

9. Alergias: _____

10. Medicações em uso: _____

11. Hospitalização prévia: () sim () não

12. ASA: () I () II

13. Cuidador na entrevista: () mãe () pai () outro: _____

14. Escolaridade do cuidador (em anos completos, sem contar repetência e MOBRAL): _____

15. Nº pessoas moradores da casa: _____

16. Renda familiar total: R\$ _____

17. Cuidador em casa (na maior parte do tempo): _____

18. Escolaridade do cuidador (em anos completos, sem contar repetência e MOBRAL): _____

19. Onde a criança fica na maior parte do dia: _____

ANEXO C – Questionário de temperamento da criança (EASI)

GRUPO DE PESQUISA DOR E NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____

Data da entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Testagem: _____

Nº no Banco: _____

Emocionalidade

A criança chora com facilidade	①	②	③	④	⑤
A criança é impaciente	①	②	③	④	⑤
A criança se descontrola facilmente	①	②	③	④	⑤
A criança se assusta facilmente	①	②	③	④	⑤
A criança é descontráida ou tranqüila	①	②	③	④	⑤

Atividade

A criança sai da cama correndo assim que acorda pela manhã	①	②	③	④	⑤
A criança está sempre em atividade	①	②	③	④	⑤
A criança não consegue ficar sentada, sossegada, por muito tempo	①	②	③	④	⑤
A criança prefere atividades calmas tais como colorir ou jogos com blocos, ao invés de atividades mais ativas	①	②	③	④	⑤
A criança fica inquieta durante as refeições ou ocasiões similares	①	②	③	④	⑤

Sociabilidade

A criança faz amigos com facilidade	①	②	③	④	⑤
A criança gosta de estar com outras pessoas	①	②	③	④	⑤
A criança costuma ser tímida	①	②	③	④	⑤
A criança é independente	①	②	③	④	⑤
A criança prefere brincar sozinha ao invés de brincar com outras pessoas	①	②	③	④	⑤

Impulsividade

É difícil para a criança aprender a se controlar	①	②	③	④	⑤
A criança costuma ser impulsiva	①	②	③	④	⑤
A criança fica facilmente entediada	①	②	③	④	⑤
A criança aprende facilmente a resistir a um desejo	①	②	③	④	⑤
A criança passa rapidamente de um brinquedo para outro	①	②	③	④	⑤

- 1- Nunca
- 2- Raramente
- 3- Pouco freqüente
- 4- Quase sempre
- 5- Sempre

Escore total: _____

ANEXO D – Escalas de avaliação

GRUPO DE PESQUISA DOR E NEUROMODULAÇÃO



Nome: _____

Data da entrevista: ____/____/____

Entrevistador: _____

Testagem: _____

Nº no Banco: _____

ESCALA DE ANSIEDADE PRÉ-OPARATÓRIA DE YALE MODIFICADA (MYPAS)

Atividades

Olha ao redor, curiosa, brinca com os brinquedos, lê (ou apresenta outra conduta própria da idade); movimenta-se na sala pré-anestésica / sala de tratamento para pegar os brinquedos ou para ir até o familiar; pode dirigir-se para o equipamento da sala de cirurgia.	①
Não explora nada nem brinca, olha para baixo, remexe as mãos ou chupa o polegar (fralda); senta perto do familiar enquanto espera, ou a forma de brincar apresenta uma característica maníaca definida.	②
Vai do brinquedo para o familiar de uma maneira desfocada; movimentos sem propósito; movimento ou forma de brincar frenética ou agitada; se contorce, mexendo-se sobre a mesa; tira a máscara ou agarra-se ao familiar.	③
Tenta fugir, empurrando com os pés e com os braços; movimenta todo o corpo; na sala de espera, corre por toda a parte, sem foco, não olha para os brinquedos, não quer se separar do familiar, agarrando-se desesperadamente a ele.	④

Vocalização

Lê (não vocaliza, adequadamente para a atividade); faz perguntas, faz comentários, balbucia, ri, responde prontamente às perguntas, mas geralmente pode ficar quieta; criança muito nova para falar em situações sociais ou está muito envolvida na brincadeira para responder.	①
Responde aos adultos, mas sussurra, “fala de bebê”, só acena com a cabeça.	②
Quieta; nenhum som ou resposta aos adultos.	③
Choraminga, geme, suspira; choro silencioso.	④
Chora ou pode estar gritando “não!”.	⑤
Chora, grita alto, ininterruptamente (audível através da máscara).	⑥

Expressividade emocional

Manifesta felicidade, sorri ou está concentrada em brincar.	①
Neutra; nenhuma expressão visível na face.	②
De preocupada (triste) a assustada; triste, preocupada, os olhos cheios de lágrimas.	③
Aflita; chora; extremamente agitada, pode estar com os olhos arregalados.	④

Estado de despertar aparente

Alerta, ocasionalmente olha em volta, repara ou observa o que o anestesista está fazendo (está relaxada)	①
Retraída, senta quieta e sossegada; pode estar chupando o dedo ou estar com o rosto voltado para o adulto.	②

Vigilante, olha rapidamente ao seu redor; se assusta com os sons, olhos arregalados, corpo tenso.	③
Choraminga em pânico; está chorando ou empurrando os outros; se afasta.	④

Interação com os familiares

Ocupa-se brincando, senta quieta, dedicada à conduta apropriada à idade e não necessita do familiar; pode interagir com este se ele iniciar a interação.	①
Estende as mãos para o familiar; (se aproxima dele e fala com o mesmo, que até então esteve em silêncio); busca e aceita conforto, recosta-se no familiar.	②
Olha quieta para o familiar; aparentemente observa as ações; não busca contato ou conforto, porém o aceita se oferecido, ou agarra-se ao familiar.	③
Mantém o familiar à distância ou pode se afastar ativamente dele; pode empurrar o familiar para longe ou se agarrar desesperadamente a ele e não deixá-lo ir.	④

ESCALA DE ANSIEDADE PRÉ-OPARATÓRIA DE YALE MODIFICADA (MYPAS)

Momento	Pontuação MYPAS (0-100)	Pontuação RASS
Chegada ao preparo pré-anestésico		-----
30-45min após intervenção		
Entrada na sala cirúrgica		
Colocação da máscara facial		

MEDIDAS INTRA-OPERATÓRIAS

Peso: _____ kg Altura: _____ cm

Horário da Pré-Medicação: _____ : _____

Horário de Entrada na Sala de Cirurgia: _____ : _____

Horário do Início da Cirurgia: _____ : _____

Horário do Fim da Cirurgia: _____ : _____

Horário de Saída da Sala de Cirurgia: _____ : _____

Eventos indesejados intra-operatórios:

() hipotensão () bradicardia () sialorréia

() broncoespasmo () laringoespasmo () outros: _____

PEDIATRIC ANESTHESIA EMERGENCE DELIRIUM SCALE (PAED)

Criança faz contato visual com o cuidador	①	②	③	④	⑤
Ações da criança são propositais	①	②	③	④	⑤
Criança está ciente do ambiente ao seu redor	①	②	③	④	⑤
Criança está inquieta	①	②	③	④	⑤
Criança está inconsolável	①	②	③	④	⑤

1= extremamente; 2= muito; 3= pouco; 4=bem pouco e 5=nada

Score total: _____

DOR

	Despertar	Com Familiar	1 hora após	2 horas após
CHEOPS				
EAV-enfermeira				
EAV-cuidador	-----			

MEDIDAS PÓS-OPERATÓRIAS

Eventos indesejados pós-operatórios:

() náuseas () vômitos () broncoespasmo () outro: _____

Consumo Total de Morfina: _____ mg

Hora em que atingiu condições para alta: _____ : _____

Tempo entre a saída da Sala Cirúrgica e em que atingiu condições para alta: ____ : ____

CHILDREN'S HOSPITAL EASTERN ONTARIO PAIN SCALE (CHEOPS)

Ítem	Comportamento	Definição	Escore
Choro	Sem choro	1 Criança não está chorando	
	Gemência	2 Criança está gemente ou vocalizando discretamente, choro silencioso	
	Choro	2 Criança está chorando, mas o choro é brando ou lamurioso	
	Grito	3 Criança chora a plenos pulmões; soluçando; pode ser pontuado com ou sem queixa	
Facial	Tranquilo	1 Expressão facial neutra	
	Careta	2 Pontua apenas se expressão facial negativa evidente	
	Sorrindo	0 Pontua apenas se expressão facial positiva evidente	
Verbal	Nenhum	1 Criança não está falando	
	Outras queixas	1 Criança reclama, mas não sobre dor, ex. "Quero ver a mamãe" ou "Estou com sede"	
	Queixas de dor	2 Criança reclama de dor	
	Quaixas de ambos	2 Criança reclama de dor e de outras coisas, ex. "Isso dói, quero minha mãe"	
	Positiva	0 Criança faz qualquer comentário positivo ou fala sobre outras coisas sem reclamar	
Torso	Neutro	1 Corpo (não membros) em repouso; torso está inativo	
	Mudando posição	2 Corpo está em movimento serpenteante	
	Tenso	2 Corpo está arqueado ou rígido	
	Tremendo	2 Corpo está tremendo ou sacudindo involuntariamente	
	Ereto	2 Criança está em posição vertical ou ereta	
	Contido	2 Corpo está contido	
Toque	Não toca	1 Criança não encosta ou agarra a ferida	
	Estende	2 Criança se estende até a ferida mas não a toca	
	Toca	2 Criança toca levemente a ferida ou a área da ferida	
	Agarra	2 Criança agarra vigorosamente a ferida	
	Contida	2 Criança está com os braços contidos	
Pernas	Neutras	1 Pernas podem estar em qualquer posição, mas estão relaxadas; inclui movimentos leves natatórios ou de separação	
	Contorcendo/ Esperneando	2 Movimentos inquietos ou agitados evidentes nas pernas e/ou pé ou pés chutando	
	Detidas / tensas	2 Pernas tensas e/ou encolhidas junto ao corpo.	
	Paradas	2 Paradas, agachadas ou ajoelhadas.	

