

INVESTIGAÇÃO ORIGINAL

O efeito de duas doses diferentes de dexmedetomidina para prevenir a agitação ao despertar em crianças submetidas à adenotonsilectomia: um ensaio clínico randomizado

Wenjing Yi¹, Jie Li¹, Yan Zhuang, Lichun Wan, Wenxian Li, Jie Jia*

¹Fudan University, Eye, Ear, Nose & Throat Hospital, Department of Anesthesiology, Shanghai, China

Recebido em 16 de novembro de 2019; aceito em 7 de agosto de 2021.

PALAVRAS-CHAVE:

Dexmedetomidina;
Agitação de emergência

RESUMO:

Objetivo: Avaliar diferentes doses de dexmedetomidina na prevenção da agitação ao despertar em crianças submetidas à adenotonsilectomia.

Método: Cento e trinta crianças de 3 a 10 anos agendadas para adenotonsilectomia foram divididas aleatoriamente em dois grupos. A anestesia foi induzida com 0,5 µg.kg⁻¹ de dexmedetomidina (Grupo DEX 0,5) ou 1 µg.kg⁻¹ de dexmedetomidina (grupo DEX 1) no início da cirurgia. Os observadores que registraram os dados na unidade de recuperação pós-anestésica desconheciam a alocação. O desfecho primário foi a porcentagem de agitação ao despertar. Os tempos de respiração espontânea, despertar, extubar e permanência na unidade de recuperação pós-anestésica também foram registrados.

Resultados: Cento e vinte e quatro crianças foram randomizados em dois grupos. Cinco crianças foram excluídas devido a eventos adversos e abandono (grupo DEX 0,5, n = 58; grupo DEX 1, n = 62). Não foram observadas diferenças significativas na porcentagem de agitação ao despertar entre os dois grupos. Os tempos de extubação (p = 0,003), vigília e permanência na unidade de recuperação pós-anestésica no grupo DEX 0,5 foram menores do que no grupo DEX 1 (p < 0,0001). Não houve diferença significativa entre os dois grupos no tempo até a respiração espontânea. Aproximadamente 8% dos pacientes do grupo DEX 0,5 e 18% dos pacientes do grupo DEX 1 apresentaram SpO₂ baixa, mostrando diferença significativa entre os dois grupos (p = 0,043).

Conclusões: Uma dose de 0,5 g.kg⁻¹ de dexmedetomidina foi tão eficaz quanto 1 µg.kg⁻¹ de dexmedetomidina na prevenção da agitação ao despertar.

Autor correspondente:

E-mail: jjajie@eentanesthesia.com (J. Jia)

¹Esses autores contribuíram igualmente para este trabalho.

<https://doi.org/10.1016/j.bjane.2021.08.019>

© 2021 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

A adenotonsilectomia é uma das cirurgias mais comuns em crianças. A agitação de emergência (AE), que é caracterizada por inquietação não intencional, agitação, choro, desorientação e incoerência, geralmente ocorre durante a extubação em cirurgias pediátricas.¹ Pode resultar em consequências graves, como sangramento, obstrução das vias aéreas e uma permanência prolongada em uma unidade de recuperação pós-anestésica (SRPA).² Várias áreas de fatores associadas à AE, incluindo temperamento, adaptabilidade e dor. A incidência de AE em crianças mais jovens submetidas à otorrinolaringologia chega a 42%,³ especialmente após receber anestesia inalatória.^{2,4}

A dexmedetomidina (DEX) tem uma afinidade específica para os receptores α_2 -adrenérgicos e pode induzir um efeito sedativo satisfatório por atuar principalmente no receptor α -adrenérgico do núcleo do tronco cerebral para inibir a liberação de norepinefrina. A propriedade de analgesia sem depressão respiratória também é a razão para sua prevalência uso em crianças. Foi relatado que DEX (0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) tem o mesmo efeito que a morfina (50 $\mu\text{g.kg}^{-1}$) na redução dos escores de dor em crianças submetidas à adenotonsilectomia, e é comumente administrado no intraoperatório para prevenir AE em tonsilectomia e adenoidectomia.^{6,10} Sabendo que muitos eventos adversos após agitação também ocorrem frequentemente após a extubação, DEX é uma escolha adequada para anestesia pediátrica, e 1 e 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ DEX são as doses mais comumente usadas para cirurgia. O objetivo deste estudo foi comparar essas duas doses de DEX para prevenir a ocorrência de AE na adenotonsilectomia.

Métodos

Declaração de ética e pacientes

O número de registro do estudo em www.clinicaltrials.gov é NCT03760809, e o protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética de nosso hospital. Crianças submetidas a adenotonsilectomia entre janeiro e abril de 2019 foram incluídas. Os critérios de inclusão primários foram crianças entre 3 e 10 anos de idade com estado físico I-II da American Society of Anesthesiologists (ASA) e peso corporal de 12-30 kg. Os critérios de exclusão foram crianças com problemas respiratórios, sistema circulatório ou sistema nervoso / disfunção hepática, reações adversas conhecidas à hidromorfona e DEX, sedação pré-operatória ou tratamento médico durante a internação na SRPA. Todos os participantes foram atribuídos aleatoriamente a 1 de 2 grupos de tratamento por alocação gerada por computador: um grupo de 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ DEX (DEX 0,5) e um grupo de 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ DEX (DEX 1). O investigador entregou o envelope que ocultava o número sequencial ao anestesista. Um observador que permanecia apenas na SRPA desconhecia a alocação e era responsável pelo registro dos dados.

Manejo anestésico

As crianças foram autorizadas a comer alimentos sólidos até 6 horas antes de entrar na sala de cirurgia e beber

líquidos claros até 2 horas antes do procedimento. Nenhuma medicação foi administrada antes da operação, e o acesso intravenoso foi programado na sala de espera pré-operatória. Eletrocardiografia mais oximetria e monitoramento não invasivo da pressão arterial foram aplicados na chegada à sala de cirurgia. A anestesia foi induzida com 3 mg.kg^{-1} de propofol por via venosa, besilato de cisatracúrio 0,1 mg.kg^{-1} e hidromorfona 0,03 mg.kg^{-1} em bolus. Após a intubação, as crianças do grupo DEX 0,5 receberam DEX 0,5 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, e as do grupo DEX 1, DEX 1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, ambas diluídas em 100 ml de soro fisiológico (SF) gotejados em 10 minutos.

A anestesia foi mantida com sevoflurano 1,0 CAM com fluxo de oxigênio de 50% de 2 L.min⁻¹. Todos os pacientes foram ventilados com controle de volume regulado por pressão em um volume corrente de 6-8 ml.kg⁻¹, uma taxa de 15 respirações.min⁻¹, uma razão I: E de 1:1,5 e CO₂ expirado de 35-45 mmHg. Ambos os grupos receberam 0,25 mg.kg^{-1} de dolasetrona para prevenir náuseas e vômitos. Se a pressão arterial não invasiva ou a frequência cardíaca aumentassem para 20% do valor na operação, remifentanil (0,1 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Min⁻¹) era administrado imediatamente. Solução salina normal a 15 ml.kg⁻¹ foi administrada se a pressão arterial sistólica foi reduzida em 30% da linha de base.

O sevoflurano foi interrompido assim que a operação terminou. As crianças foram acompanhadas à SRPA imediatamente após a cirurgia. Neostigmina (0,05 mg.kg^{-1}) e atropina (0,01 mg.kg^{-1}) foram prescritos para reverter o relaxamento muscular. O tubo da via aérea faríngea foi inserido com o paciente em decúbito lateral. Se as crianças apresentassem respiração espontânea, a ventilação era convertida para o modo CPAP até a retirada do tubo.

Todos os dados foram registrados. As medidas de resultados primários são a avaliação da AE. A AE foi avaliada pela pontuação AE e pela escala PAED.¹¹ A pontuação AE é uma escala de agitação de 5 pontos desenhada por Cole.¹² Uma pontuação AE ≥ 4 ou uma pontuação PAED ≥ 10 é definida como agitação. Os escores de AE e PAED foram medidos a cada 5 minutos na SRPA. O propofol (2 mg.kg^{-1}) foi dado para escores PAED > 15 ou escores de EA ≥ 4 . As segundas medidas são a escala de Oucher, tosse e os tempos de respiração espontânea, acordar, extubar traqueal e permanecer na SRPA. A escala Oucher, acessada em oucher.org, foi adotada para avaliar a dor. Em nosso estudo, usamos a versão asiática da escala de Ochre, cuja validade foi confirmada por Yeh em 2005.¹³ A escala de Oucher foi registrada em 0 (o tempo de extubação traqueal), 4, 12 e 24 horas após a cirurgia. Quando o escore de Oucher era > 5 , administrava-se hidromorfona 0,005 mg.kg^{-1} . O tempo até a respiração espontânea foi registrado desde a chegada na SRPA até o advento da respiração espontânea. O momento de despertar foi definido como abrir os olhos espontaneamente ou por comando da chegada à SRPA. O tempo de extubação foi registrado desde a chegada na SRPA até a extubação traqueal. A tosse foi avaliada em uma escala de 9 pontos (1 = sem tosse, 2 = tosse

mínima, uma ou duas vezes, 3-4 = tosse moderada, 3-4 vezes, 5-6 = moderada tosse, mais de 5 vezes, 7-8 = tosse forte, mais de 10 vezes, 9 = laringoespasma) após a extubação. Pacientes que desenvolveram alongamento, apuração da respiração, tosse, broncoespasmo ou SpO₂ <95% na SRPA foram observados e analisados como segunda medida.

Análise estatística

Os escores de AE e o tempo para despertar foram alimentados para o estudo. Com base em experimentos preliminares, 16 pacientes em cada grupo foram obrigados a reduzir a incidência de AE em 50%. Os cinquenta pacientes foram autorizados a determinar um nível significativo de 5% e 80% de poder para detectar uma diferença no tempo de despertar. Como um tamanho de amostra maior dá resultados mais confiáveis com maior precisão e poder se o recurso for reduzido, o número de pacientes em cada grupo foi estabelecido em aproximadamente 62, para uma perda de 10% dos sujeitos.

O software SPSS (versão 16, Chicago, Illinois) foi usado para analisar os dados. Dependendo da distribuição dos dados, o teste t de Student foi usado para comparar as diferenças no tempo de anestesia, peso e idade entre os grupos, e o teste U de Mann-Whitney foi aplicado para dados não paramétricos, como Oucher, tosse, AE e pontuações PAED. Dados nominais (gênero) e percentuais foram submetidos ao teste de Pearson 2 ou ao teste exato de Fisher. $p < 0,05$ foi considerado uma diferença estatisticamente significativa.

Resultados

No total, 130 crianças submetidas à adenotonsilectomia foram identificadas como candidatas. Seis das crianças foram excluídas porque estavam ansiosas e receberam sedação pré-operatória. As 124 crianças restantes foram designadas igualmente a dois grupos. No grupo DEX 0,5, quatro crianças foram excluídas do estudo por causa da administração de propofol ou naloxona na SRPA, e uma criança foi perdida para análise de acompanhamento. Finalmente, o grupo DEX 0,5 continha 58 pacientes e o grupo DEX 1 continha 62 (fig. 1). As idades médias de ocorrência de dessaturação foram 5,33 anos no grupo DEX 1 e 5,5 anos no grupo DEX 0,5 ($p = 0,537$).

O perfil de recuperação dos pacientes é delineado na Tabela 1 e Figura 2. Os escores PAED e AE foram medidos para avaliação de EA. Pacientes com pontuação de AE ≥ 4 foram definidos como exibindo AE. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas porcentagens de escores de AE nos quatro momentos após a extubação (fig. 2A). No entanto, a pontuação máxima de AE no grupo DEX 0,5 foi ligeiramente maior do que no grupo DEX 1 ($p = 0,019$) (Tabela 1).

Após a chegada das crianças à SRPA, os tempos de extubação foram 48,37 minutos no grupo DEX 1 e 40,05

minutos no grupo DEX 0,5, mostrando uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,003$). O grupo DEX 0,5 foi de 52,38 minutos, o que foi significativamente menor do que os 66,67 minutos no grupo DEX 1. O tempo de permanência na SRPA no grupo DEX 0,5 foi de 58,58 minutos, menor que os 72,78 minutos no grupo DEX 1 ($p < 0,001$). Não houve diferença no tempo para respiração espontânea entre os dois grupos ($p = 0,095$) (Tabela 2).

Não houve diferença significativa no percentual de escores de Oucher > 3 entre os dois grupos (fig. 2B). Nenhum paciente apresentou escore de dor > 5 ao permanecer na SRPA. No entanto, houve pacientes com dor intensa 4 horas após a cirurgia na enfermaria. A tosse foi avaliada durante a avaliação da AE, também não apresentando diferença significativa no percentual de pacientes com tosse moderada nos quatro momentos (fig. 2C). Nenhum evento de complicação respiratória, como edema pulmonar pós-operatório, laringoespasma, broncoespasmo ou pneumonia, ocorreu neste estudo. Foi observada diferença estatisticamente significativa no número de pacientes com SpO₂ abaixo de 95% na SRPA entre os grupos DEX 1 e DEX 0,5 (18 (29%) vs. 8 (13,8%), $p = 0,043$). Todos os pacientes com dessaturação precisaram receber inalação de oxigênio na SRPA para manter um nível normal de SpO₂.

Discussão

Neste estudo com crianças submetidas à adenotonsilectomia, 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ de dexmedetomidina na indução da anestesia teve efeito igual na incidência de AE, em comparação com o grupo 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Além disso, diminuiu significativamente o tempo de extubação, vigília e permanência na SRPA.

Sevoflurano é frequentemente usado em pacientes pediátricos para anestesia geral, mas a incidência de IA relacionada com sevoflurano varia de 10-80%.¹⁴ DEX com ações sedativas e analgésicas desempenha um papel fundamental na prevenção da agitação em crianças sob anestesia com sevoflurano. Em comparação com midazolam, fentanil ou propofol, o DEX foi tão alto quanto 90,04% eficaz na redução da incidência de AE.¹⁵

Várias doses de DEX (0,1-2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), momentos de administração (imediatamente após a indução da anestesia ou alguns minutos antes do final da cirurgia)^{6,16,17} ou métodos (bolus único ou bolus único com infusão contínua) 18 foram investigados em outros estudos. Um bolus de 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ DEX administrado 5 minutos antes do final da cirurgia poderia reduzir a incidência de AE em 12% após a anestesia com sevoflurano.⁶ Nenhum paciente teve IA após 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ou 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ DEX, como pré-medicação foi administrada.¹⁹ Usamos um bolus de DEX imediatamente antes do início da operação porque ele poderia prevenir estímulos associados ao procedimento que poderiam resultar em alterações hemodinâmicas, como aumento da taxa de calor e alta pressão sanguínea. Considerando a meia-vida curta (1,8

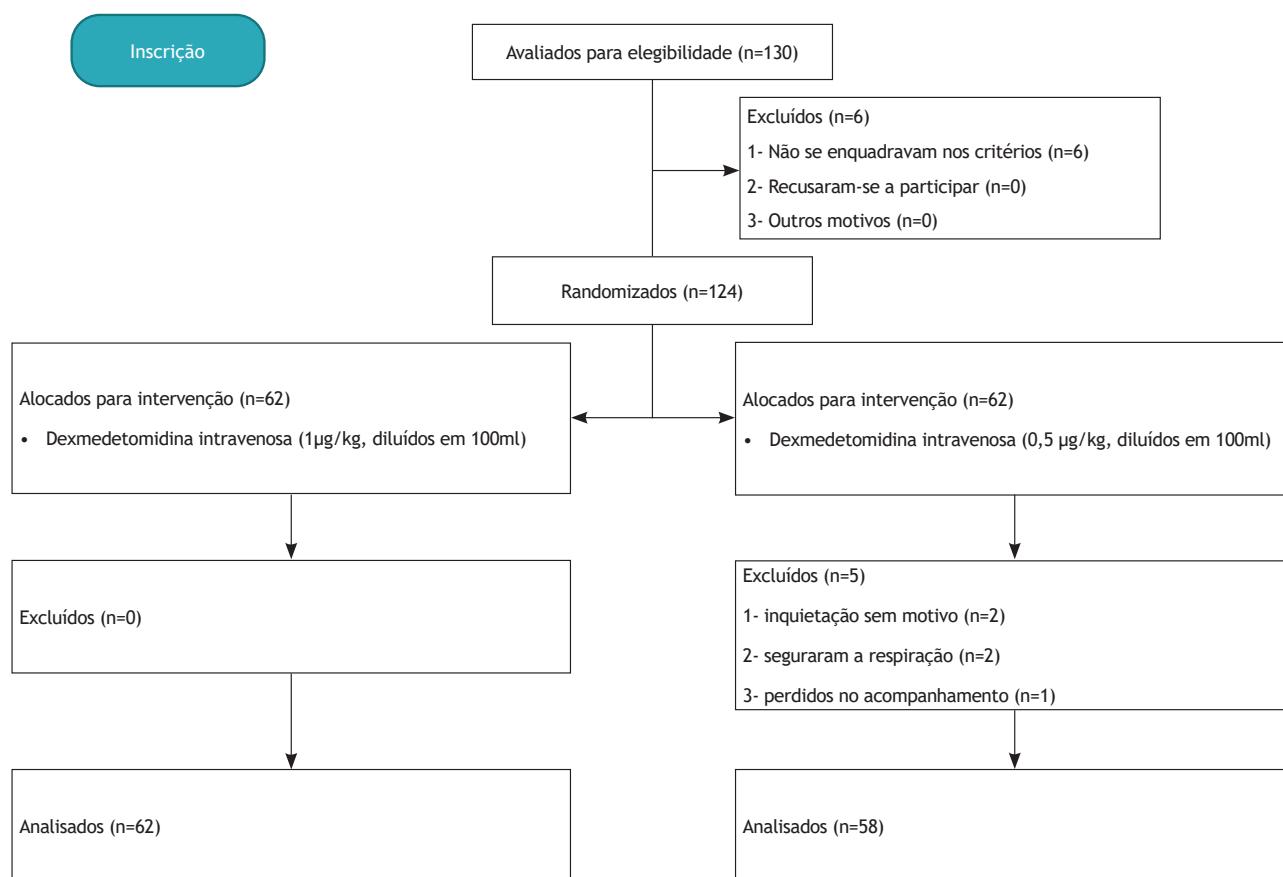


Figura 1 Randomização dos pacientes em grupos de dexmedetomidina 1 µg.kg⁻¹ ou dexmedetomidina 0,5 µg.kg⁻¹.

Tabela 1 Os dados são expressos como mediana (IQR) (teste U de Mann-Whitney) e n (%) (teste 2 de Pearson). Grupo DEX 1 = grupo dexmedetomidina 1 µg.kg⁻¹; Grupo DEX 0,5 = grupo dexmedetomidina 0,5 µg.kg⁻¹.

	Grupo DEX 1 (n = 62)	Grupo DEX 0,5 (n = 58)	valor p
Oucher máximo	5 (3,25 --- 6,75)	3 (2,25 --- 4)	0,180
Pontuação máxima de PAED	12 (12-12)	12 (12-12)	1
Pontuação máxima de AE	1 (1 --- 3,25)	2 (1,25 --- 3,5)	0,019a
Pontuação máxima de tosse	1 (0 --- 2,75)	6 (5 --- 7)	0,350
SpO2 abaixo de 95%, n (%)	18 (29,03)	8 (13,79)	0,043a

horas) de DEX em crianças,²⁰ DEX pode ser parcialmente metabolizado durante a cirurgia e o efeito residual pode suprimir a AE.

Como o método mais eficaz para avaliar a AE, a escala PAED é amplamente utilizada em pacientes pediátricos.¹¹ No entanto, a desvantagem da escala PAED é que a subjetividade da avaliação é muito forte, enquanto a escala de AE foi desenvolvida com base no comportamento das crianças e é notavelmente fácil de usar. Portanto, combinamos as escalas PAED e AE para avaliar com precisão a agitação. Comparamos a mediana das pontuações na escala EA em cada ponto de tempo, e ambas as doses de DEX reduziram efetivamente a ocorrência de agitação. Os medianos das

pontuações mais altas na escala de AE dos dois grupos estavam abaixo de 3, o que sugere que as crianças estavam em bom estado de sedação durante o tempo de recuperação após a administração intravenosa de DEX.

Os diferentes usos do DEX têm impacto no perfil de recuperação pós-operatória. Uma dose alta de DEX causa sedação prolongada e resulta em dificuldade de renovação na SRPA. Pacientes pediátricos que receberam doses de ataque de DEX (1 µg.kg⁻¹) durante 10 minutos seguidos por infusão contínua de 0,5 µg.kg⁻¹.h⁻¹ diminuíram os escores de dor, mas o tempo de vigília e o tempo de extubação foram prolongados.²¹ Da mesma forma, nosso estudo mostrou que os tempos de extubação, vigília e permanência em PACU

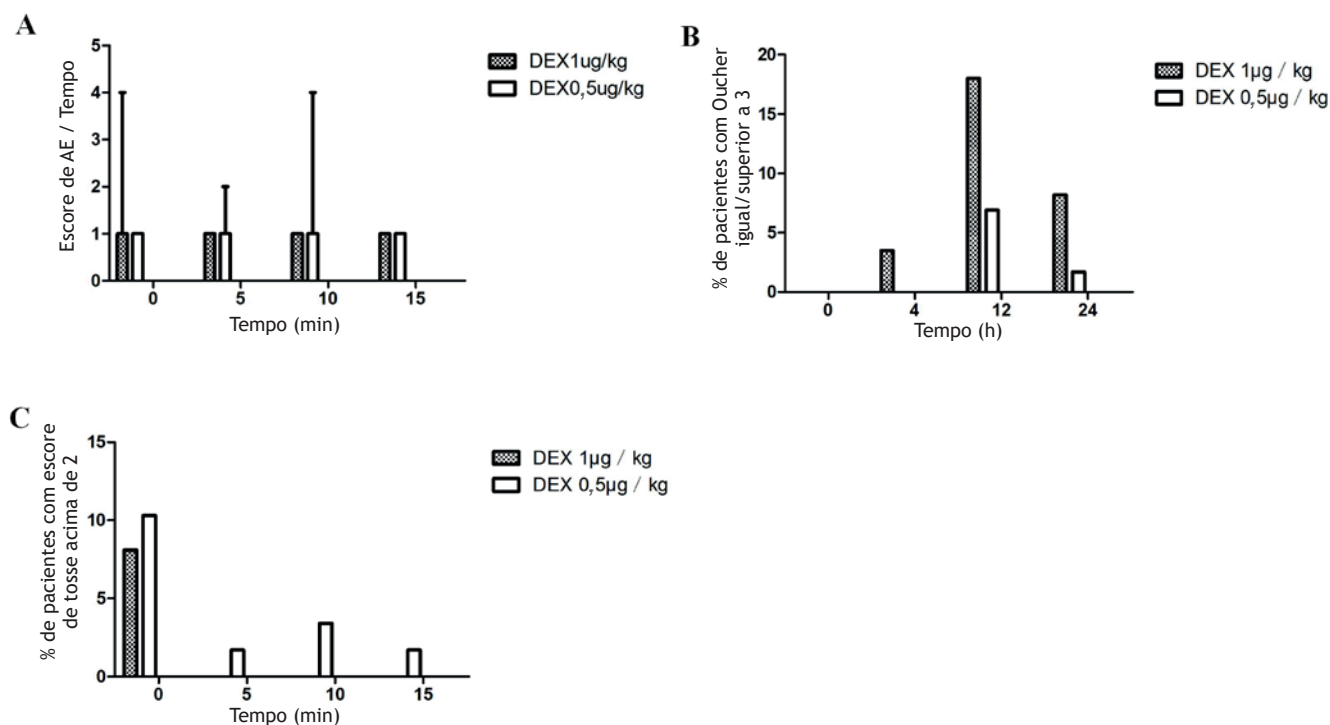


Figura 2 A, os escores da AE são expressos como mediana (limite superior e inferior) (teste U de Mann-Whitney); B, Porcentagem de pacientes com escore de Oucher igual ou superior a 3; C, Porcentagem de pacientes com escore de tosse acima de 2.

Tabela 2 Os dados são expressos como média \pm DP (teste t de Student). Grupo DEX 1 = grupo dexmedetomidina 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$; Grupo DEX 0,5 = grupo dexmedetomidina 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.

	Grupo DEX 1 (n = 62)	Grupo DEX 0,5 (n = 58)	Valor-p	Tamanho do efeito (IC 95%)
Idade (anos)	6,06 \pm 1,71	6,17 \pm 1,80	0,737	
Peso (kg)	23,28 \pm 7,42	23,03 \pm 6,74	0,848	
Sexo (M / F)	39/23	38/20	0,914	
Tempo de anestesia (minutos)	38,92 \pm 8,06	38,93 \pm 7,934	0,994	
Tempo para respiração espontânea	24,48 \pm 7,11	22,31 \pm 7,03	0,095	0,15 (-0,38 a 4,73)
Tempo para acordar (minutos)	66,67 \pm 16,12	52,38 \pm 15,33	<0,001a	0,41 (8,58 a 20,01)
Tempo para extubar (minutos)	48,37 \pm 18,07	40,05 \pm 10,86	0,003a	0,27 (2,88 a 13,76)
Tempo de permanência na SRPA (minutos)	72,78 \pm 19,06	58,58 \pm 15,78	<0,001a	0,37 (7,45 a 20,32)

p < 0,05.

no grupo DEX 1 foram maiores do que no grupo DEX 0,5, e os dois regimes de DEX são igualmente benéficos para a prevenção de AE.

A avaliação da agitação é facilmente perturbada pela dor, que se apresenta como inquietação e inconsolabilidade. Em nosso estudo, nenhuma criança necessitou de resgate analgésico extra na SRPA; assim, o impacto da dor na avaliação da agitação pode ser totalmente descartado. A escala Oucher, desenvolvida por Judith E. Beyer em 1980, é uma ferramenta válida e ideal para medir a dor em crianças de 3 a 12 anos.^{22,23} Sua métrica é consistente com outras medidas de dor da escala visual analógica. A escala Oucher usa fotografias de crianças reais com dor ou desconforto.

Com esta especialização, as crianças podem selecionar um relatório de fotografia ou número para expressar sua quantidade de dor. Já existem cinco versões dessa escala para diferentes grupos étnicos. Embora a escala de Oucher tenha sido usada extensivamente, evidências adicionais ainda são necessárias para demonstrar a validade e adequação para o uso das várias versões.²⁴ Crianças que se submeteram à adenotonsilectomia frequentemente sentiram dor intensa após a cirurgia, e vários analgésicos opioides foram usados, mas nenhum deles foram aceitos como os melhores devido aos seus efeitos adversos. Para investigar melhor a DEX, usamos a hidromorfona como o principal analgésico para crianças. Por causa de sua eliminação plasmática mais curta (2-3

horas), a hidromorfona raramente resulta em depressão respiratória fatal retardada,²⁵ e tem um efeito semelhante na atenuação da estimulação durante a intubação em comparação com o fentanil.²⁶ Em comparação com a morfina, a hidromorfona induziu menos náuseas, vômito e prurido e apresentou efeito analgésico ligeiramente melhor.²⁷ Essas vantagens são benéficas para reduzir a ocorrência de agitação pós-operatória.

Nenhum evento adverso grave ocorreu nos dois grupos. A incidência de baixa SpO₂ no grupo DEX 1 foi mais do que duas vezes a do grupo DEX 0,5 (8%), o que estaria relacionado ao efeito sedativo dependente da dose de DEX. Como mostramos em nosso estudo, a mediana da pontuação máxima da AE no grupo DEX1 (1 = dormindo) foi menor do que no grupo DEX 0,5 (2 = acordado, calmo). Crianças após adenotonsilectomias ainda apresentam risco de dificuldade respiratória, e sedação profunda pode aumentar a ocorrência de obstrução das vias aéreas superiores. Idade é fator de risco de depressão respiratória, especialmente com idade inferior a 3 anos, que não foi incluída neste estudo.²⁸ Embora não tenha havido diferença significativa entre os dois grupos em idades, investigamos a seguir as idades médias das crianças com baixa SpO₂ foram 5,33 e 5,5 anos em dois grupos. Esses valores são semelhantes aos do estudo de Kou, que relatou que a taxa de complicações respiratórias em pacientes com tonsilectomia foi de 6% e a média de idade foi de 5,2 anos.²⁹

Um problema potencial apareceu em nosso estudo foi que algumas das crianças que estavam agitadas recebendo a classificação 3 nos 5 itens da escala PAED, mas podiam ser consoladas com tapinhas gentis por um tempo. Portanto, modificamos nosso padrão de tratamento de que o propofol era administrado se o PAED > 15, mas não ≥ 10. A limitação de nosso estudo é que a escala de AE não é uma escala validada, embora seja fácil de usar para definir o grave. A escala PAED é o único método validado para delírio de emergência. Usamos apenas a pontuação PAED para correr concomitantemente para decidir se crianças inquietas devem ser tratadas. Seria melhor usar os dois em um estudo de AE.

Acompanhamos os pacientes após a alta da SRPA para a enfermaria e descobrimos que o maior percentual de escores de dor ocorreu 4 horas após a cirurgia. Essas observações sugeriram que vale a pena administrar analgesia pós-operatória de longa ação em crianças submetidas à adenotonsilectomia.

Conclusão

Em conclusão, em comparação com 1 µg.kg⁻¹DEX, a infusão intraoperatória de 0,5 µg.kg⁻¹DEX pode fornecer o mesmo efeito na redução da AE, sem retardar a extubação e o despertar em pacientes pediátricos submetidos a tonsilectomia e adenoidectomia.

Financiamento

O estudo foi apoiado pela National Natural Science Foundation of China (No. 81601713).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Reconhecimentos

WJY e JL conduziram os ensaios clínicos, WJY escreveu o manuscrito, WXL e JEJ elaboraram e analisaram o estudo, e LCW e YZ registraram os dados. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Referências

1. Wells LT, Rasch DK. Emergence “delirium” after sevoflurane anesthesia: a paranoid delusion? *Anesth Analg.* 1999;88(6):1308-10.
2. Terri VL, Shobha M, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2003;96(6):1625.
3. Eckenhoff J, Kneale D, Dripps R. The incidence and etiology of postanesthetic excitement. *Anesthesiology.* 1961;22:667-73.
4. Uezono S, Goto T, Terui K, et al. Emergence agitation after sevoflurane versus propofol in pediatric patients. *Anesth Analg.* 2000;91(3):563-66.
5. Olutoyin O, Tae K, Carla G, et al. Dexmedetomidine as an analgesic for pediatric tonsillectomy and adenoidectomy. *Paediatr Anaesth.* 2010;17(10):1007-08.
6. Gulen G, Aynur A, Zeynep T, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2010;15(9):762-66.
7. Erdil F, Demirbilek S, Begec Z, et al. The Effects of Dexmedetomidine and Fentanyl on Emergence Characteristics after Adenoidectomy in Children. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37(4):571-76.
8. Bedirli N, Akcabay M, Emik U. Tramadol vs dexmedetomidine for emergence agitation control in pediatric patients undergoing adenotonsillectomy with sevoflurane anesthesia: prospective randomized controlled clinical study. *BMC Anesthesiol.* 2017;17(1):41.
9. Anuradha P, Melissa D, Tran MCJ, et al. Dexmedetomidine infusion for analgesia and prevention of emergence agitation in children with obstructive sleep apnea syndrome undergoing tonsillectomy and adenoidectomy. *Anesth Analg.* 2010;111(4):1004-10.
10. Xing-Ying H, Jian-Ping C, Xue-Yin S, et al. Dexmedetomidine versus morphine or fentanyl in the management of children after tonsillectomy and adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013;122(2):114-20.
11. Lerman J. Development and Psychometric Evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1138.
12. JW C, DJ M, JD M, et al. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth.* 2002;12(5):442-47.
13. CH Y. Development and validation of the Asian version of the oucher: a pain intensity scale for children. *J Pain.* 2005;6(8):526-34.
14. Dahmani S, Stany I, Brasher C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurane- and desflurane-related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):216-23.

15. Jiao H, Wang H, Jiang Z, et al. Comparative efficacy of ancillary drugs in sevoflurane-related emergence agitation after paediatric adenotonsillectomy: A Bayesian network meta-analysis. *J Clin Pharm Thera.* 2020.
16. Sato M, Shirakami G, Tazuke-Nishimura M, et al. Effect of single-dose dexmedetomidine on emergence agitation and recovery profiles after sevoflurane anesthesia in pediatric ambulatory surgery. *J Anesth.* 2010;24(5):675-82.
17. Ibacache ME, Muñoz HR, Verena B, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg.* 2004;98(1):60-63.
18. Shukry M, Clyde MCKalarickal PL, Ramadhyani U. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Pediatr Anesth.* 2010;15(12):1098-04.
19. Di M, Han Y, Yang Z, et al. Tracheal extubation in deeply anesthetized pediatric patients after tonsillectomy: a comparison of high-concentration sevoflurane alone and low-concentration sevoflurane in combination with dexmedetomidine pre-medication. *BMC anesthiol.* 2017;17(1):28.
20. Petroz G, Sikich N, M, Van-Dyk H, et al. A phase I, two-center study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine in children. *Anesthesiology.* 2006;105(6):1098-10.
21. Cao JL, Pei YP, Wei JQ, et al. Effects of intraoperative dexmedetomidine with intravenous anesthesia on postoperative emergence agitation/delirium in pediatric patients undergoing tonsillectomy with or without adenoidectomy: A CONSORT-prospective, randomized, controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49): e5566.
22. Carolyn R. Aradine, Beyer JE, Tompkins JM. Children's pain perception before and after analgesia: A study of instrument construct validity and related issues. *J Pediatr Nurs.*1988;3(1):11-23.
23. Beyer JE, CRA. Content validity of an instrument to measure young children's perceptions of the intensity of their pain. *J Pediatr Nurs.* 1986;1(6):386-95.
24. Lootens CC, Rapof MA. Measures of pediatric pain: 21-Numbered Circle Visual Analog Scale (VAS), E-Ouch Electronic Pain Diary, Oucher, Pain Behavior Observation Method, Pediatric Pain Assessment Tool (PPAT), and Pediatric Pain Questionnaire (PPQ). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(S11): S253-62.
25. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7(suppl_6): vii139.
26. Sang HL, Lee CJ, Kim TH, et al. Novel Use of Hydromorphone as a Pretreatment Agent: A Double-blind, Randomized, Controlled Study in Adult Korean Surgical Patients. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(1):36-48.
27. Felden L, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2011;107(3):319-28.
28. Ye J, Liu H, Zhang G, Huang Z, et, al. Postoperative respiratory complications of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in older children: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;38:49-58.
29. Kou YF, Sakai M, Shah GB, et al. Postoperative respiratory complications and racial disparities following inpatient pediatric tonsillectomy: A cross-sectional study. *The Laryngoscope.*2018;00:1-6.