



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia  
www.sba.com.br



## ARTIGO DE REVISÃO

# Efeito da dexmedetomidina em crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano: uma metanálise



Marco Aurélio Soares Amorim<sup>a,\*</sup>, Catia Sousa Govêia<sup>b,c,d</sup>, Edno Magalhães<sup>c,e,f</sup>,  
Luís Cláudio Araújo Ladeira<sup>g</sup>, Larissa Govêia Moreira<sup>h</sup> e Denismar Borges de Miranda<sup>i,j</sup>

<sup>a</sup> Centro de Ensino e Treinamento José Quinan, Goiânia, GO, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Brasília (UnB), Centro de Ensino e Treinamento, Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>d</sup> Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Ciências Médicas, Brasília, DF, Brasil

<sup>e</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>f</sup> Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>g</sup> Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil

<sup>h</sup> Secretaria de Saúde do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

<sup>i</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), Goiânia, GO, Brasil

<sup>j</sup> Universidade Federal de Goiás (UFG), Instituto de Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, GO, Brasil

Recebido em 18 de dezembro de 2015; aceito em 15 de fevereiro de 2016

Disponível na Internet em 4 de maio de 2016

### PALAVRAS-CHAVE

Anestesia geral;  
Anestésicos  
inalatórios;  
Dexmedetomidina;  
Agitação  
psicomotora;  
Metanálise

### Resumo

**Justificativa e objetivos:** Sevoflurano é frequentemente usado em anestesia pediátrica e está associado à alta incidência de agitação psicomotora ao despertar. Nesses casos a dexmedetomidina (dex) tem sido usada, porém permanecem incertos seus benefícios e suas implicações. Foram avaliados os efeitos da dex sobre a agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.

**Método:** Metanálise de ensaios clínicos randomizados e duplamente encobertos, com crianças submetidas a procedimentos eletivos sob anestesia geral com sevoflurano, que usaram dex ou placebo. Buscaram-se artigos em língua inglesa na base de dados Pubmed com termos como *Dexmedetomidine*, *sevoflurane* (*Methyl Ethers/sevoflurane*) e *agitation* (*Psychomotor Agitation*). Artigos duplicados, com crianças que receberam medicação pré-anestésica e que usaram controle ativo foram excluídos. Adotou-se modelo de efeitos aleatórios com testes de DerSimonian-Laird e cálculo de *odds ratio* (OR) para variáveis dicotômicas e diferença de média padronizada para variáveis contínuas, com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). **Resultados:** Dos 146 estudos identificados, 10 foram selecionados, com 558 pacientes (282 no grupo dex e 276 controles). O uso da dex foi considerado fator de proteção para agitação psicomotora (OR=0,17; 95% IC 0,13-0,23; p<0,0001) e para náuseas e vômitos na SRPA (OR=0,49; 95% IC 0,35-0,68; p<0,0001). Tempo para despertar e para alta da SRPA foram maiores no grupo

\* Autor para correspondência.

E-mail: [marcomc18@hotmail.com](mailto:marcomc18@hotmail.com) (M.A. Amorim).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2016.02.015>

0034-7094/© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

General anesthesia;  
Inhalational  
anesthetics;  
Dexmedetomidine;  
Psychomotor  
agitation;  
Meta-analysis

dexmedetomidina. Não houve diferença entre os grupos para tempo de extubação e duração da anestesia.

*Conclusão:* A dexmedetomidina reduz a agitação psicomotora no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Effect of dexmedetomidine in children undergoing general anesthesia with sevoflurane: a meta-analysis

**Abstract**

*Background and objectives:* Sevoflurane is often used in pediatric anesthesia and is associated with high incidence of psychomotor agitation. In such cases, dexmedetomidine (DEX) has been used, but its benefit and implications remain uncertain. We assessed the effects of DEX on agitation in children undergoing general anesthesia with sevoflurane.

*Method:* Meta-analysis of randomized clinical and double-blind studies, with children undergoing elective procedures under general anesthesia with sevoflurane, using DEX or placebo. We sought articles in English in PubMed database using the following terms: Dexmedetomidine, sevoflurane (Methyl Ethers/sevoflurante), and agitation (Psychomotor Agitation). Duplicate articles with children who received premedication and used active control were excluded. It was adopted random effects model with DerSimonian-Laird testing and odds ratio (OR) calculation for dichotomous variables, and standardized mean difference for continuous variables, with their respective 95% confidence interval (CI).

*Results:* Of 146 studies identified, 10 were selected totaling 558 patients (282 in DEX group and 276 controls). The use of DEX was considered a protective factor for psychomotor agitation (OR = 0.17; 95% CI 0.13 to 0.23;  $p < 0.0001$ ) and nausea and vomiting in PACU (OR = 0.49; 95% CI 0.35 to 0.68;  $p < 0.0001$ ). Wake-up time and PACU discharge time were higher in the dexmedetomidine group. There was no difference between groups for extubation time and duration of anesthesia.

*Conclusion:* Dexmedetomidine reduces psychomotor agitation during wake-up time of children undergoing general anesthesia with sevoflurane.

© 2016 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

Sevoflurano é amplamente usado em anestesia pediátrica por apresentar um perfil farmacológico que permite rápida indução inalatória e despertar da anestesia, baixa hepatotoxicidade e estabilidade hemodinâmica.<sup>1</sup> No entanto, a ocorrência de agitação no despertar é um fenômeno comum em crianças submetidas a anestesia geral com sevoflurano.<sup>1</sup>

A agitação no despertar em crianças foi descrita primeiramente no início da década de 1960 e é caracterizada por um estado de dissociação da consciência em que a criança torna-se inconsolável, irritável, inflexível e por vezes agressiva. Embora tenha caráter transitório, é um evento extremamente angustiante para as crianças, pais e equipe de saúde.<sup>2</sup>

A prevalência de agitação no despertar varia de 25%-80% na literatura, depende da definição e dos critérios usados pelos autores,<sup>1,3</sup> é influenciada pela técnica e pelos agentes anestésicos.<sup>4</sup> Diferentes drogas, tais como opioides, cetamina, benzodiazepínicos e  $\alpha_2$ -agonistas,<sup>2</sup> têm sido usadas na profilaxia e no tratamento da agitação no despertar, porém com sucesso variável, o que contribui para a elaboração

de pesquisas que melhorem o cuidado perioperatório em crianças.

Dexmedetomidina (Dex), enantiômero dextrógiro da medetomidina, é um  $\alpha_2$ -adrenérgico superseletivo, apresenta relação de seletividade entre os receptores  $\alpha_2:\alpha_1$  de 1600:1, com importante ação sedativa e analgésica.<sup>5</sup> Sua ação sedativa ocorre por meio de interação com os receptores  $\alpha_2$  pós sinápticos no *locus coeruleus*, reduz a liberação de noradrenalina e facilita a ação de neurônios inibitórios, principalmente do sistema do ácido gama aminobutírico. A ação analgésica é promovida pela ação nos receptores  $\alpha_2$  no corno dorsal e na supra espinhal da medula e diminui a liberação da substância P.<sup>6</sup>

A dexmedetomidina tem sido usada para diminuir a agitação psicomotora, embora os reais benefícios e implicações na prática anestésica ainda permaneçam incertos. Assim, esta metanálise buscou avaliar os efeitos da dexmedetomidina sobre a agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano, incluindo a ocorrência de náuseas e vômitos pós-operatórios, avaliação do tempo de despertar, tempo de extubação, duração da

anestesia e tempo para alta da Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA).

## Métodos

Trata-se de metanálise de ensaios clínicos sobre uso da dexmedetomidina na profilaxia da agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano. Foram seguidas as diretrizes Prisma<sup>7</sup> para elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. Artigos em língua inglesa, de 2000 a 2014, na base de dados Pubmed foram selecionados com unitermos como *dexmedetomidine*, *sevoflurane* e *agitation* ou seus sinônimos, separados por interlocutores AND e OR com a seguinte estratégia de busca: (*dexmedetomidine*[MeSH Terms]) OR *adrenergic alpha agonists*[MeSH Terms]) OR *dexmedetomidine*[Title/Abstract]) OR *dexmedetomidine*) OR *adrenergic alpha agonists*) AND *anesthetics, intravenous*[MeSH Terms]) OR *anesthetics, intravenous*[Title/Abstract]) AND (*hypnotics and sedatives*[MeSH Terms])) OR (*hypnotics and sedatives*[Title/Abstract])) AND *sevoflurane*) OR *sevoflurane*[Title/Abstract]) OR *sevoflurane*[Supplementary Concept])) AND *children*[MeSH Terms])) AND *agitation, psychomotor*[MeSH Terms]. Para complementar a busca, fez-se análise manual das referências dos estudos que preencheram os critérios de inclusão, com o objetivo de identificar estudos originais que não foram encontrados previamente.

Foram incluídos os ensaios clínicos randomizados, duplamente encobertos, com crianças (até 10 anos) submetidas a procedimentos eletivos sob anestesia geral com sevoflurano, que usaram dexmedetomidina ou placebo. Artigos duplicados ou com crianças que usaram medicação pré-anestésica, que envolviam apenas sedação e que usaram controle ativo foram excluídos.

Dois pesquisadores independentes (MA e CG) fizeram avaliação preliminar dos títulos/resumos e extração dos dados. Para os selecionados usou-se leitura completa do texto em obediência aos critérios de inclusão e exclusão. No caso de discordância, um terceiro pesquisador (LC) fez a avaliação final. Os dados referentes aos pacientes (idade), anestesia (dose da DEX), tipos de procedimentos e desfechos foram registrados em formulário padronizado, elaborado pelos autores. Para este estudo os seguintes desfechos foram considerados: agitação no despertar (definida por cada trabalho a depender da escala usada, *Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium – Paed*,<sup>8</sup> *Watcha*<sup>9</sup> e de cinco pontos);<sup>10</sup> náuseas e vômitos no pós-operatório (presente ou ausente); e tempo de extubação, para despertar, para alta da SRPA e de duração da anestesia (intervalo de tempo em minutos descrito pelos artigos).

Planejou-se análise da sensibilidade para explorar fontes de heterogeneidade entre os estudos quando ela existiu. A heterogeneidade estatística foi calculada pelo método qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e pelo teste de Higgins ( $I^2$ ).<sup>11</sup> Considerou-se presença de heterogeneidade  $p < 0,05$  e  $I^2 \geq 50\%$ . A razão de chances, *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95% (IC), foi usada para quantificar a diferença estatística entre os grupos para variáveis dicotômicas e diferença de média padronizada (DMP) para variáveis contínuas (tempo em minutos). Após análise qualitativa dos estudos e da

heterogeneidade estatística, adotou-se o modelo de efeitos aleatórios por meio do método DerSimonian-Laird<sup>12</sup> e análise estatística pelo *software* BioEstat<sup>®</sup> 5.0.<sup>13</sup> Avaliação de potencial viés de publicação foi feita por meio da análise visual do gráfico de funil e dos testes de Begg<sup>14</sup> e Egger,<sup>15</sup> adotou-se significância estatística de 5%.

## Resultados

Inicialmente foram identificados 146 estudos (116 estudos no Pubmed e 30 por busca manual), dos quais dez foram selecionados para compor esta metanálise, conforme mostrado na *figura 1*.

Os dez estudos incluíram 558 pacientes, 282 no grupo intervenção e 276 no grupo controle, com suas características demonstradas na *tabela 1*. Três estudos foram desenvolvidos na Turquia,<sup>17-19</sup> três na China<sup>21-23</sup> e os demais no Chile,<sup>1</sup> nos Estados Unidos,<sup>16</sup> no Japão<sup>20</sup> e na Coreia do Sul.<sup>24</sup>

A agitação no despertar da anestesia foi avaliada em dez estudos e o uso de dexmedetomidina foi considerado fator de proteção (OR=0,17; 95% IC 0,13-0,23 e  $p < 0,0001$ ), conforme mostrado na *figura 2*. A análise por subgrupo de cirurgias não mostrou alteração do efeito (urogenitais<sup>1,24</sup> com OR=0,14; 95% IC 0,04-0,44 e  $p = 0,0008$ ; oftálmicas<sup>21,23</sup> com OR=0,06; 95% IC 0,01-0,45 e  $p = 0,0067$ ; e otorrinolaringológicas,<sup>17,19</sup> com OR=0,20; 95% IC 0,14-0,30 e  $p < 0,0001$ ).

O uso da dexmedetomidina reduz a incidência de náuseas e vômito no pós-operatório (*fig. 3*) por apresentar OR=0,49 (95% IC 0,35-0,68 e  $p < 0,0001$ ).

Tempo para despertar foi abordado em sete estudos<sup>1,17-19,21-23</sup> (DMP = 1,78; 95% IC 1,12-2,44;  $p = 0,0001$ ) e o tempo para alta da SRPA em quatro estudos<sup>1,16,18,23</sup> (DMP = 8,54; 95% IC 6,62-10,44;  $p < 0,0001$ ), maiores no grupo dexmedetomidina.

Não houve diferença entre os grupos para tempo de extubação (DMP=0,70; 95% IC 0,33-1,06;  $p = 0,0002$ ), abordado em oito estudos,<sup>1,16-19,21-23</sup> e duração da anestesia (DMP = 3,19; 95% IC -0,79-7,14;  $p = 0,11$ ), avaliada em sete estudos.<sup>1,16,18-20,23,24</sup>

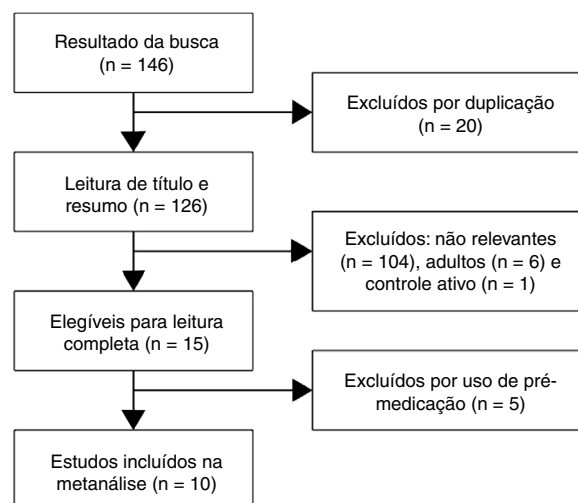
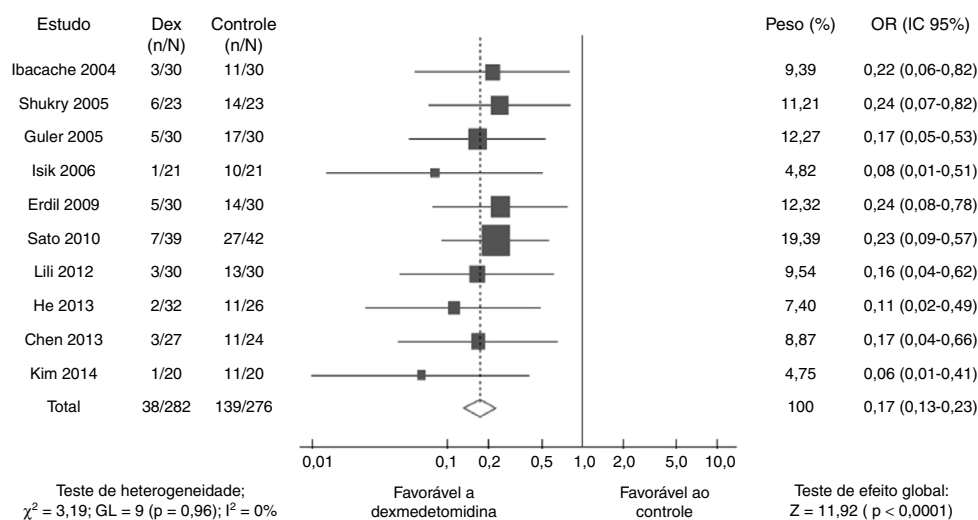


Figura 1 Diagrama de seleção dos estudos.

**Tabela 1** Descrição dos estudos selecionados

Estudo	Ano de publicação	Detalhes dos estudos	n	Idade	Tipo de procedimento
Ibacache <sup>1</sup>	2004	Dex 0,3 mcg/kg Solução salina	30 30	1-10	Herniorrafia inguinal, orquidopexia e circuncisão
Shukry <sup>16</sup>	2005	Dex 0,2 mcg/kg Solução salina	23 23	1-10	Cirurgias eletivas
Guler <sup>17</sup>	2005	Dex 0,5 mcg/kg Solução salina	30 30	3-7	Adenotonsilectomia
Isik <sup>18</sup>	2006	Dex 1 mcg/kg Solução salina	21 21	1-10	Ressonância magnética
Erdil <sup>19</sup>	2009	Dex 0,5 mcg/kg Solução salina	30 30	2-7	Adenoidectomia com ou sem meringotomia
Sato <sup>20</sup>	2010	Dex 0,3 mcg/kg Solução salina	39 42	1-9	Cirurgia ambulatorial
Lili <sup>21</sup>	2012	Dex 0,5 mcg/kg Solução salina	30 30	3-7	Vitrectomia
He <sup>22</sup>	2013	Dex 1 mcg/kg Solução salina	32 26	3-7	Pequenas cirurgias superficiais
Chen <sup>23</sup>	2013	Dex 1 mcg/kg Solução salina	27 24	2-7	Estrabismo
Kim <sup>24</sup>	2014	Dex 1 mcg/kg Solução salina	20 20	1-5	Hernioplastia ou orquidopexia

**Figura 2** Metanálise do efeito da dexmedetomidina sobre a agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.

Com base na análise do gráfico de funil (fig. 4), observa-se uma assimetria com ausência de estudos com pequena amostra à direita do efeito sumário, o que corrobora um potencial viés de publicação, confirmados pelos testes de Begg ( $p = 0,02$ ) e Egger ( $p = 0,03$ ).

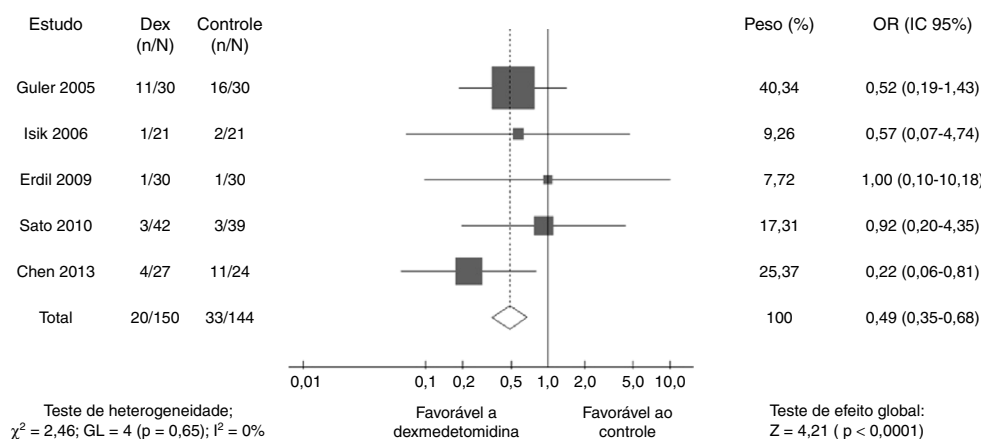
## Discussão

Esta metanálise é composta por dez ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2004 e 2014, que avaliaram o efeito da dexmedetomidina sobre a agitação ao despertar de crianças submetidas a anestesia geral com sevoflurano.

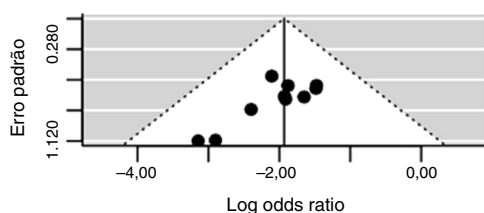
A dose da dexmedetomidina variou de 0,2-1,0 mcg/kg, bem como o modo de administração. Um estudo fez uso

da dexmedetomidina em infusão contínua,<sup>16</sup> os demais usaram por curto período, que variou de 5-10 minutos. Com relação ao momento da administração, apenas um estudo administrou a droga no fim do procedimento<sup>17</sup> e todos os demais o fizeram após a indução anestésica, com resultados semelhantes em relação à agitação no despertar, o que corrobora não haver um momento ideal para a administração da dexmedetomidina.

A agitação no despertar da anestesia geral tem origem multifatorial, pode ser influenciada por dor, ansiedade e desorientação no despertar rápido.<sup>25</sup> Na tentativa de minimizar esse evento, inúmeras drogas têm sido empregadas, tais como opioides, cetamina, benzodiazepínicos e  $\alpha_2$ -agonistas, porém com resultados incertos.<sup>2</sup> Esta



**Figura 3** Metanálise do efeito da dexmedetomidina sobre a ocorrência de náuseas e vômitos em crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.



**Figura 4** Gráfico de funil do efeito da dexmedetomidina sobre agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.

metanálise apresenta a dexmedetomidina como fator protetor para agitação no despertar de crianças submetidas a anestesia geral com sevoflurano, resultado semelhante já descrito por outros autores.<sup>2</sup> Embora o real mecanismo para esse efeito permaneça desconhecido, acredita-se que a ação analgésica e sedativa da dexmedetomidina contribua para esse fenômeno, uma vez que o consumo de analgésico no pós-operatório foi menor.<sup>2</sup>

O sevoflurano tem sido associado à alta incidência de agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral,<sup>1,17</sup> mesmo na ausência de cirurgia.<sup>18</sup> Tal fato ainda não é totalmente compreendido. Postula-se que o sevoflurano possa exercer um efeito irritante sobre o sistema nervoso central.<sup>26</sup> A diminuição da agitação no despertar proporcionada pela dexmedetomidina pode ser justificada também pelo menor consumo de sevoflurano.<sup>27</sup>

Náuseas e vômitos são complicações frequentes no pós-operatório de crianças submetidas a anestesia geral com sevoflurano.<sup>18</sup> Estudos têm apresentado resultados divergentes sobre o efeito da dexmedetomidina para essa complicação.<sup>20,23</sup> No presente trabalho, o uso da dexmedetomidina apresentou-se como fator de proteção para ocorrência de náuseas e vômitos. O uso da dexmedetomidina tem sido associado a menor necessidade de analgésico opioide no pós-operatório, o que implica menor ocorrência de náuseas e vômitos induzidos por opioide.<sup>28</sup> Além disso, a dexmedetomidina tem sido usada com sucesso no tratamento da síndrome de vômito cíclico em crianças, por mecanismos ainda desconhecidos.<sup>29</sup>

Neste estudo, o tempo para despertar e para a alta da SRPA foi considerado estatisticamente maior no grupo

da dexmedetomidina, justificado pelo seu efeito sedativo,<sup>5</sup> porém sem repercussões clínicas.<sup>17-19,22</sup>

Em relação ao tempo de extubação e duração da anestesia, esta metanálise não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos dexmedetomidina e controle. Tal resultado discorda de alguns estudos individuais, por trazer um maior tempo de extubação e duração da anestesia no grupo da dexmedetomidina.<sup>17,18</sup>

Vale destacar que os estudos usaram diferentes escalas para avaliar agitação. Um estudo<sup>23</sup> usou a Paed<sup>8</sup> (*Paediatric Anaesthesia Emergence Delirium*), quatro<sup>1,16,21,24</sup> a Watcha<sup>9</sup> e cinco<sup>17-20,22</sup> a de cinco pontos.<sup>10</sup> Embora apenas a Paed tenha sido validada,<sup>8</sup> as demais são amplamente usadas em pesquisas clínicas.

A qualidade da metanálise depende da seleção de estudos relevantes, da heterogeneidade e do viés de detecção.<sup>2</sup> Apesar de diferentes estratégias adotadas neste estudo para minimizar possíveis vieses, esses não podem ser descartados. Foi feita busca em importante base de dados e os trabalhos selecionados foram submetidos à apreciação de dois avaliadores independentes. Estudos clínicos, duplamente encobertos e randomizados foram incluídos. Uso do modelo de efeitos aleatórios justifica-se pela observação de heterogeneidade clínica identificada nos estudos: diferentes doses e momentos da administração da dexmedetomidina, dos procedimentos e da escala de avaliação da agitação. Outra limitação deste estudo refere-se ao uso de apenas uma base de dados para pesquisa, o que corrobora a ocorrência de viés de publicação, conforme identificado nesta metanálise.

Por apresentar boa estabilidade hemodinâmica, a dexmedetomidina tem sido empregada como adjuvante anestésico e pode ser usada como medicação pré-anestésica, durante a anestesia ou mesmo no período pós-operatório e proporciona sedação e analgesia,<sup>5</sup> sem depressão respiratória.<sup>17,18,20,30</sup> Seu uso implica benefícios tais como menor consumo de anestésicos inalatórios,<sup>21</sup> menor necessidade de analgésicos e opioides no pós-operatório<sup>2,28</sup> e e menor consumo de oxigênio.<sup>31</sup>

Em conclusão, esta metanálise evidencia o uso da dexmedetomidina na redução da agitação no despertar de crianças submetidas à anestesia geral com sevoflurano.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Ibacahe ME, Muñoz HR, Brandes V, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation after sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg*. 2004;98:60–3.
- Pickard A, Davies P, Birnie K, et al. Systematic review and meta-analysis of the intraoperative  $\alpha_2$ -adrenergic agonists on postoperative behaviour in children. *Br J Anaesth*. 2014;112:982–90.
- Cravero J, Surgenor S, Whalen K. Emergence agitation in paediatric patients after sevoflurano anaesthesia and no surgery: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth*. 2000;10:419–24.
- Dahmani S, Stany I, Brasher C, et al. Pharmacological prevention of sevoflurano and desflurane related emergence agitation in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth*. 2010;104:216–23.
- Villela NR, Nascimento Junior P. Uso de dexmedetomidina em anesthesiologia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:97–113.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, et al. Dexmedetomidine: a novel sedative analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14:13–21.
- Moher D, Liberati A, Tetziaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–9.
- Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100:1138–45.
- Watcha MF, Ramirez-Ruiz M, White PF, et al. Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. *Can J Anaesth*. 1992;39:649–54.
- Cole JW, Murray DJ, McAlister JD, et al. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anaesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:442–7.
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;15:1539–58.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*. 1986;7:177–88.
- Ayres M, Ayres Junior M, Ayres DL, et al. *BioEstat: aplicação estatística nas áreas das ciências biomédicas*. 4<sup>rd</sup> ed. Belém; 2007.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50:1088–101.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–34.
- Shukry M, Clyde MC, Kalarickal PL, et al. Does dexmedetomidine prevent emergence delirium in children after sevoflurane-based general anesthesia? *Paediatr Anaesth*. 2005;15:1098–104.
- Guler G, Akin A, Tosun Z, et al. Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:762–6.
- Isik B, Arslan M, Dogan A, et al. Dexmedetomidine decreases emergence agitation in pediatric patients after sevoflurane anesthesia without surgery. *Paediatr Anaesth*. 2006;16:748–53.
- 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;37:571–6.
- 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;24:675–82.
- Lili X, Jianjun S, Haiyan Z. The application of dexmedetomidine in children undergoing vitreoretinal surgery. *J Anesth*. 2012;26:556–61.
- He L, Wang X, Zheng S, et al. Effects of dexmedetomidine infusion on laryngeal mask airway removal and postoperative recovery in children anaesthetised with sevoflurane. *Anaesth Intensive Care*. 2013;41:328–33.
- Chen JY, Jia JE, Liu TJ, et al. Comparison of the effects of dexmedetomidine, ketamine, and placebo on emergence agitation after strabismus surgery in children. *Can J Anesth*. 2013;60:385–92.
- Kim NY, Kim SY, Yoon HJ, et al. Effect of dexmedetomidine on sevoflurane requirements and emergence agitation in children undergoing ambulatory surgery. *Yonsei Med J*. 2014;55:209–15.
- Vlajkovic GP, Sindjelic RP. Emergence delirium in children: many questions, few answers. *Anesth Analg*. 2007;104:84–91.
- Woodforth IJ, Hicks RG, Crawford MR, et al. Electroencephalographic evidence of seizure activity under deep sevoflurane anesthesia in a nonepileptic patient. *Anesthesiology*. 1997;87:1579–82.
- Na HS, Song IA, Hwang JW, et al. Emergence agitation in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of sevoflurane vs. sevoflurane-remifentanyl administration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:100–5.
- Lin TF, Yeh YC, Lin FS, et al. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 2009;102:117–22.
- Tobias JD. Dexmedetomidine in the treatment of cyclic vomiting syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:709–10.
- Mason KP, Lerman J. Dexmedetomidine in children: current knowledge and future applications. *Anesth Analg*. 2011;113:1129–42.
- Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, et al. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth*. 1997;78:400–6.