

**COMPARAÇÃO ENTRE MIDAZOLAM E ASSOCIAÇÃO
MIDAZOLAM/CETAMINA NO PRÉ-ANESTÉSICO EM
CRIANÇAS**

**COMPARISON OF MIDAZOLAM AND
MIDAZOLAM/KETAMINE ASSOCIATION AS PREMEDICATION
IN CHILDREN**

LUCIANA CAVALCANTI LIMA

JULIA NERY DA FONSECA

GIOVANA BARROS E SILVA RIBEIRO

JULIANA DANTAS ALMEIDA DE GOES

RECIFE

2015

RESUMO

OBJETIVOS: Comparar o midazolam e a associação midazolam/cetamina com relação ao grau de amnésia e ansiedade em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. **MÉTODOS:** Foram incluídas 26 crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos de fevereiro a junho de 2015. Os participantes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos: 1/M (Midazolam) e 2/CM (Ketamina + Midazolam). A ansiedade foi avaliada de acordo com a Escala de Ansiedade Pre-Operatória de Yale modificada (EAPY-m) em dois momentos, no antes e após a administração da medicação pré-anestésica. A avaliação da amnésia consistiu na aplicação de um teste de memória e reconhecimento baseado no teste descrito por SNODRASS e VANDERWART. Os efeitos colaterais, o tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica e o grau de satisfação dos responsáveis são apresentados.

RESULTADOS: A avaliação da ansiedade após a medicação ficou prejudicada pelo grau de sedação que as crianças se encontravam. Observa-se que a associação do midazolam à cetamina provoca uma discreta redução do grau de amnésia. Ambos os grupos apresentaram efeitos colaterais, porém o grupo 1/M foi o único que apresentou agitação ao despertar (36,4%). A tontura foi observada em ambos os grupos, com maior prevalência na combinação (60%). Náuseas e vômitos apenas se fizeram presentes no Grupo 2/CM (26,7% e 33,3%, respectivamente). O nistagmo e a sialorréia foram vistos mais frequentemente no grupo 2/CM (33,3% e 20%, respectivamente). A diferença no tempo de permanência na SRPA não foi estatisticamente significativa.

CONCLUSÃO: A adição de doses baixas de cetamina ao midazolam oral aumentam as taxas de sucesso do pré-anestésico, mas com maior incidência de efeitos colaterais, como náuseas e vômitos, sem aumentar o tempo de recuperação.

PALAVRAS-CHAVE: Pré-anestésico, midazolam, cetamina, crianças.

ABSTRACT

OBJECTIVES: To compare midazolam and the combination of midazolam/ketamine regarding the degree of amnesia and anxiety in children undergoing surgical procedures at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. **METHODS:** We included 26 children undergoing surgical procedures from February to June, 2015. Participants were randomly divided into two groups: 1/M (Midazolam) and 2/CM (Ketamine + Midazolam). Anxiety was assessed according to the modified Yale Preoperative Anxiety Scale (YPAS-m) in two moments, the before and after the preanesthetic medication. The assessment of amnesia was the application of a memory test and recognition based on the test described by SNODRASS and VANDERWART. The side effects, the length of staying in post-anesthetic recovery room and the degree of parents satisfaction are presented. **RESULTS:** The evaluation of anxiety after the medication was impaired by the degree of sedation that children were. The association of midazolam and ketamine causes a slight reduction in the degree of amnesia. Both groups had side effects, however the group 1/M was the only one having emergence agitation (36.4%). Dizziness was observed in both groups, with a higher prevalence in the combination (60%). Nausea and vomiting were present only in Group 2/CM (26.7% and 33.3%, respectively). Nystagmus and drooling were most often seen in group 2 (33.3% and 20%, respectively). The difference in length of staying in the recovery room was not statistically significant. **CONCLUSION:** The addition of low doses of ketamine to the oral midazolam increased the pre-anesthetic success rates but with higher incidence of side effects such as nausea and vomiting, without increasing the recovery time

KEYWORDS: premedication; midazolam; ketamine; children.

INTRODUÇÃO

O período pré-operatório é um momento muito estressante tanto para a criança quanto para os seus pais¹. Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da ansiedade nesse período, dentre eles estão os aspectos individuais da criança e fatores externos. Experiências estressantes durante o período pré-operatório podem causar alterações comportamentais na criança após a cirurgia, gerar traumas em relação ao ambiente hospitalar e dificultar a cooperação para futuros procedimentos². Assim, é possível evitá-las e otimizar o desfecho pós-operatório reduzindo a ansiedade por meio de métodos não-farmacológicos e/ou farmacológicos.

Ainda nesse contexto, muitos anesthesiologistas consideram importante a administração de fármacos que produzem amnésia anterógrada, evitando a lembrança da separação dos pais ou de possíveis dificuldades na indução anestésica. Dentre os fármacos pré-anestésicos que podem ser utilizados, o midazolam e os antagonistas não competitivos do N-metil-D-aspartato (NMDA), como a cetamina são opções³.

A combinação de cetamina e midazolam determina ansiólise, separação e indução mais satisfatória quando comparada com o uso de cada fármaco isoladamente. Efeitos colaterais como agitação e alucinação no período pós-operatório⁴, sialorreia, rigidez muscular e nistagmo⁵, têm maior incidência com a administração isolada da cetamina. Enquanto no grupo do midazolam isolado somente observa-se a agitação ao despertar.

Tendo em vista a importância de encontrar o fármaco ou associação de fármacos mais adequada como medicações pré-anestésicas em crianças, o objetivo deste estudo foi comparar o midazolam com a associação midazolam e cetamina, em relação aos graus de amnésia e ansiedade induzidos pelos mesmos.

MÉTODOS

Foi realizado um ensaio clínico randomizado controlado duplo cego envolvendo crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos, no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife/PE, hospital escola do Nordeste do Brasil. O estudo foi iniciado em novembro de 2013 e concluído em julho de 2015 após aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos do IMIP sob o número 4202. A coleta de dados foi realizada entre fevereiro de 2015 e junho de 2015. Participaram do estudo crianças submetidas a cirurgias no Centro de Atenção a Saúde da Criança do IMIP. Foram incluídas crianças com idade entre 6 e 12 anos, submetidas a procedimentos cirúrgicos eletivos, com classificação do estado físico da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) 1 ou 2 e após um mínimo de 5 respostas corretas no teste de memória, realizado na avaliação pré-anestésica. Os critérios de exclusão foram alterações de consciência, déficit neurológico, dificuldade de comunicação, uso de outro fármaco como medicação pré-anestésica, contra indicação ao uso do midazolam ou cetamina (alergias, efeitos paradoxais, hipertensão intracraniana, aumento da pressão intra-ocular e pacientes de estômago cheio) e uso habitual de fármacos com ações no SNC. Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Quando indicado, a criança assinava o termo de assentimento. A randomização para o uso do midazolam (grupo 1/M) ou da associação midazolam/cetamina (Grupo 2/MC) foi definida por sorteio sem que dois dos pesquisadores tivessem acesso à informação. Na sequência, os formulários com o grupo selecionado foram colocados em envelopes opacos indistinguíveis, numerados sequencialmente de 1 a 100, os quais foram apenas abertos após o representante legal aprovar a participação do menor na pesquisa. Assim, garantiu-se a ocultação da alocação e o mascaramento do sujeito. Apenas o anestesista responsável pelo

procedimento ou o médico em especialização que acompanhava o procedimento tinha conhecimento do fármaco administrado. Além disso, um terceiro pesquisador tinha acesso à lista de distribuição dos grupos que poderia ser consultada a qualquer momento em caso de necessidade de conhecimento do fármaco administrado. Foram estudados a ansiólise antes e após a medicação pré-anestésica, amnésia pré e pós-operatória, efeitos colaterais, agitação no despertar e satisfação dos responsáveis ao término do procedimento na SRPA. Imediatamente antes da entrada do centro cirúrgico avaliou-se a ansiólise e a amnésia. O grau de amnésia foi baseado, com as devidas adaptações para as condições do serviço, no teste descrito por SNODRASS e VANDERWART⁶, que consiste na avaliação pré-anestésica da capacidade de reconhecimento e memorização da criança. Desse modo, avalia-se a memória no pós-operatório de eventos pré-operatórios. O teste de memória foi realizado por meio de uma série de cartões de imagem compostos por seis conjuntos de 12 cartões de figuras em preto e branco. Cada criança foi convidada a identificar verbalmente 12 cartões à medida que eram apresentados e a observá-los por um período de 2 min., após 1 min, era solicitado que a criança verbalizasse novamente os nomes das figuras e, em seguida, os cartões eram recolhidos e solicitava-se novamente à criança que ela lembrasse as figuras que foram apresentadas naqueles 2 min (teste de memória). Nesse momento, as crianças que identificavam, pelo menos, 5 destas figuras eram incluídas no estudo (tempo em média para o teste = 5 min). A criança era então, imediatamente, apresentada a 24 cartões, 12 cartões vistos anteriormente e 12 novos cartões distratores. Solicitava-se que a criança apontasse para os cartões vistos anteriormente (teste de reconhecimento) e, logo após, anotava-se o resultado. A medicação pré-anestésica era então administrada de acordo com a randomização, o Grupo 1/M, recebia midazolam (0,5 mg/kg, VO) enquanto que o Grupo 2 recebia midazolam (0,3 mg/Kg) + cetamina (3 mg/Kg), também por VO, trinta

minutos antes da realização do procedimento. Em seguida, as crianças eram anestesiadas para realização do procedimento cirúrgico. Ao despertar, eram encaminhadas a sala de recuperação pós-anestésica onde eram novamente avaliadas com relação a amnésia, sendo apresentados 24 cartões, 12 cartões vistos anteriormente e 12 novos cartões distratores. Também, anotava-se a ocorrência ou não de efeitos colaterais (náusea, vômitos, tontura, hipotensão, bradicardia, nistagmo, sonolência excessiva e sialorreia), agitação do despertar e satisfação dos responsáveis.

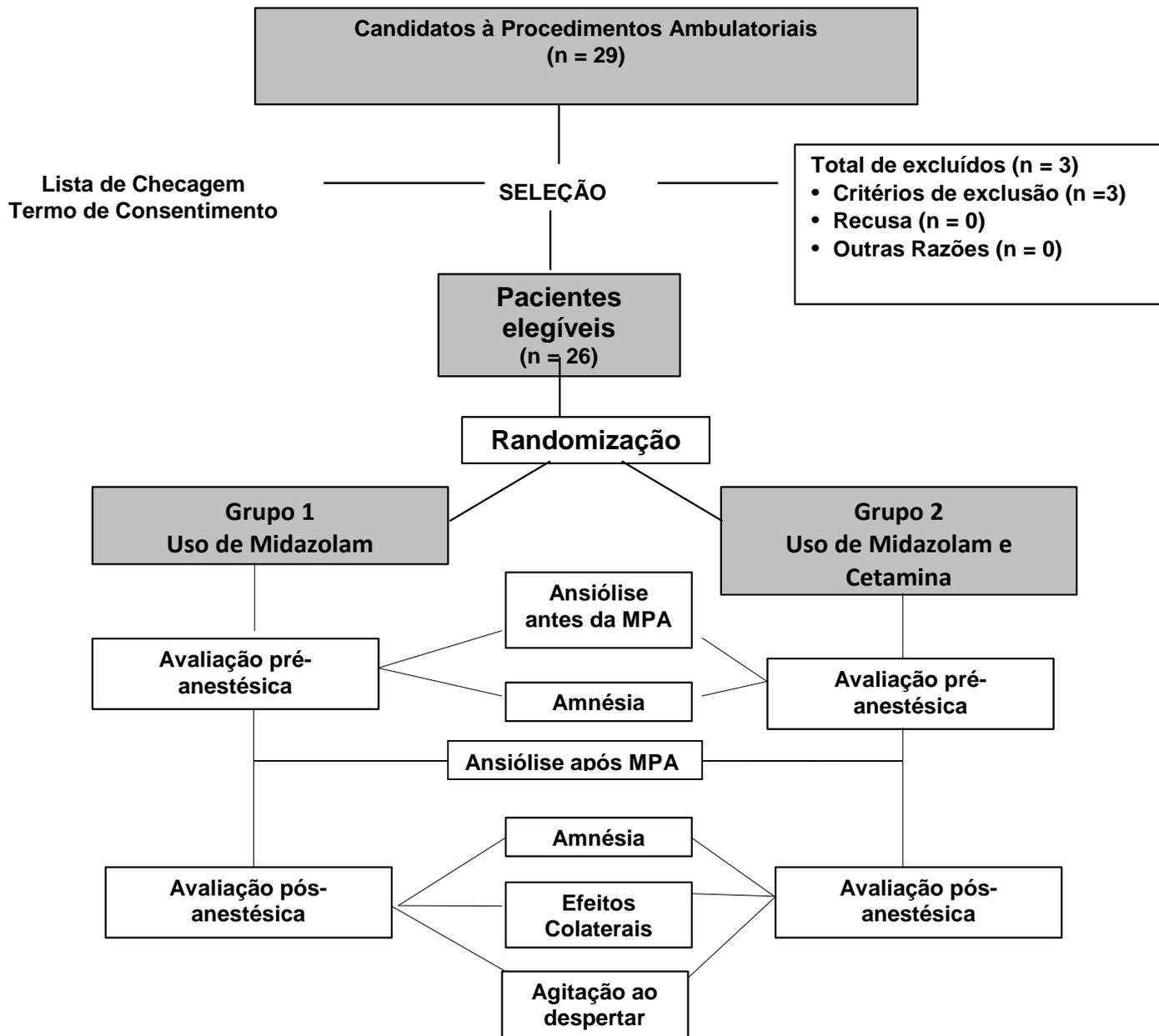
A ansiedade foi avaliada de acordo com a Escala de Ansiedade Pré-operatória de Yale modificada (EAPY-m), que avalia o comportamento em cinco dimensões diferentes: expressividade, atividade, vocalização, estado de despertar aparente e interação com familiares, que contemplam as relações da criança com o meio em que se encontra. Cada domínio é constituído por 4 ou 6 categorias. O escore total da EAPY-m foi calculado conforme proposto originalmente por Kain⁷. Para cada domínio foi dado um escore parcial, com base na pontuação observada pelo pesquisador, dividida pelo número de categorias daquele domínio. O escore de cada domínio é somado aos demais e então multiplicado por 20.

Os escores considerados “ponto de corte” para classificar os pacientes com ou sem ansiedade foram os propostos originalmente por Kain et. Al, 1997⁷ em:

Sem ansiedade: 23,4 a 30;

Com ansiedade: maior que 30.

	Atividade	Vocalização	Domínios Expressão Emocional	Estado de Despertar Aparente	Interação com os Familiares
Nº de categorias	4	6	4	4	4
Escore					
Categoria 1	0,25	0,17	0,25	0,25	0,25
Categoria 2	0,50	0,33	0,50	0,50	0,50
Categoria 3	0,75	0,50	0,75	0,75	0,75
Categoria 4	1,00	0,67	1,00	1,00	1,00
Categoria 5	-	0,83	-	-	-
Categoria 6	-	1,00	-	-	-



O tamanho da amostra foi calculado considerando que a prevalência de ansiedade em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos varia entre 50 e 75%⁸ e que a intervenção proposta é capaz de reduzi-la em 90%⁹, utilizando erro α de 5%, erro β de 20% e intervalo de confiança (IC) de 95%.

$$N = \frac{[90 (100-90) + 60 (100-60)] \times F_{\alpha\beta}}{(60-90)^2}$$

$$(60-90)^2$$

De acordo com a fórmula, chegou-se a um número de $N= 28,9$ ou seja, 29 pacientes em cada grupo, totalizando 58 pacientes no estudo proposto. Os dados foram analisados através do software para windows, Epi –Info 7 e descritos estatisticamente em gráficos e tabelas. Foram utilizadas medidas de tendência central e suas dispersões para as variáveis numéricas contínuas.

Em relação às variáveis quantitativas contínuas com variâncias dessemelhantes, caso apresentassem distribuição normal a comparação entre os grupos seria realizada com o teste *t de Student* para amostras não pareadas (testes paramétricos). Caso fosse verificado que a distribuição não é normal, seria utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Estes testes foram utilizados para identificar as diferenças pontuais entre os dois grupos.

RESULTADOS

Foram selecionadas 29 crianças. Destas, três foram excluídas da pesquisa (1 do grupo do M, e outras 2 do Grupo 2/CM) por não concluírem a coleta de dados. Ao todo, 26 crianças foram incluídas no estudo (n=11 no Grupo 1/M, n=15 no Grupo 2/CM).

Os dois grupos foram comparados quanto a idade, peso, gênero, grau de escolaridade do responsável, renda familiar, ASA, tempo anestésico, tempo na SRPA, ansiedade pré e pós-operatória, efeitos colaterais - agitação ao despertar, tontura, náusea, vômito, sonolência excessiva, hipotensão, bradicardia, nistagmo e sialorréia-, e quanto ao grau de satisfação do responsável.

Os grupos foram semelhantes quanto às características demográficas (idade, peso, gênero, grau de escolaridade do responsável e renda familiar), o que indica que os grupos estão bem distribuídos (Tabela 1).

Em relação à Classificação ASA, ambos os grupos apresentam o valor 1 entre a maioria dos participantes da pesquisa. Além disso, observa-se que a média de tempo de permanência na Sala de Recuperação Pós-anestésica (SRPA) foi diferente entre os grupos, sendo de 37.18 minutos no Grupo 1/M e de 31.06 no Grupo 2/CM (Tabela 2).

Em relação à amnésia, observa-se que esta é, predominantemente, anterógrada. Observa-se que o Grupo 2/CM apresenta, discretamente, menor grau de amnésia após o fim do procedimento cirúrgico (Tabela 3).

Com relação à ansiedade, 36.4% das crianças no Grupo 1/M e 20% no Grupo 2/CM apresentavam-se ansiosas antes da medicação pré-anestésica. A avaliação da ansiedade após a medicação ficou prejudicada pelo grau de sedação que as crianças se encontravam.

Quando comparados quanto aos efeitos colaterais, os grupos apresentam diferenças estatisticamente significativas. No grupo 1/M, 36,4% das crianças apresentaram agitação ao despertar, enquanto nenhuma criança apresentou tal efeito no Grupo 2/CM. A tontura foi observada em ambos os grupos, mas com maior prevalência no grupo da combinação dos medicamentos (60%). Náuseas e vômitos apenas se fizeram presentes no Grupo 2/CM (26,7% e 33,3%, respectivamente). Em ambos os grupos estiveram presentes sonolência excessiva, sendo essa mais frequente no Grupo 2/CM (60%). O nistagmo e a sialorréia foram relatados nos dois grupos, porém foram mais frequentes no Grupo 2/CM, sendo 33,3% e 20% a ocorrência de nistagmo e sialorréia, respectivamente (Tabela 4).

Quando questionados quanto à satisfação com o despertar da criança, 81,8% e 100% dos responsáveis responderam “sim” nos Grupos 1/M e 2/CM, respectivamente (Tabela 6).

DISCUSSÃO

O estudo teve como objetivo comparar o midazolam e a associação midazolam/cetamina com relação ao grau de amnésia e ansiedade em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos. Foram utilizadas como medicações pré-anestésicas, uma baixa dose de midazolam (0,3mg/kg) e cetamina (3mg/kg) e o midazolam sozinho (0,5mg/kg).

O estudo mostrou que 36,4% e 20% das crianças apresentaram-se ansiosas para o procedimento cirúrgico. A literatura refere que em torno de 65% das crianças apresentarão ansiedade nos momentos que antecedem a cirurgia². Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da ansiedade nesse período, dentre eles estão os aspectos individuais da criança como idade, comportamento, experiências médicas anteriores, relação familiar, vulnerabilidades biológicas e fatores externos como comportamento dos pais, atraso da cirurgia, ambiente não favorável da sala pré-operatória e profissionais despreparados para lidar com crianças². Experiências estressantes durante o período pré-operatório podem causar alterações comportamentais na criança após a cirurgia, gerar traumas em relação ao ambiente hospitalar e dificultar a cooperação para futuros procedimentos².

A medicação pré-anestésica tem o objetivo de diminuir a ansiedade, reduzir o impacto da anestesia e melhorar o desfecho pós-operatório. Entretanto, ainda não existe fármaco ou combinação ideais. Nesse estudo, foram utilizados o midazolam sozinho (0,5mg/kg) e baixas doses de cetamina (3mg/kg) adicionadas ao midazolam (0,3mg/kg).

As duas intervenções parecem efetivas em reduzir a ansiedade. No entanto, neste estudo a avaliação foi prejudicada pelo grau de sedação apresentado pelas crianças.

Estudos mostram que a adição de doses baixas de cetamina ao midazolam oral aumenta as taxas de sucesso do pré-anestésico sem aumentar os efeitos colaterais ou prolongar a recuperação.⁴

Com relação à amnésia, observa-se que esta é, predominantemente, anterógrada. Ou seja, a criança não se lembra dos eventos ocorridos após a administração da medicação pré-anestésica. Também, conclui-se que a adição da cetamina contribui para uma discreta redução no grau de amnésia.

Um estudo comparando Midazolam, cetamina e grupo-controle utilizando placebo oral¹⁰, demonstrou comportamento satisfatório de 52-92% (mediana de 71%) de pacientes alocados aleatoriamente no grupo do placebo como pré-anestésico demonstraram não haver evidências da superioridade do midazolam ou da cetamina sobre o placebo. Desde 1990, vários estudos vêm sendo publicados demonstrando vantagens desses sedativos sobre o placebo^{4,5,9}. Alguns outros, não demonstram diferenças¹¹.

Os estudos iniciais envolvendo midazolam e cetamina foram realizados na década 90. O uso destes fármacos combinados foi descrito inicialmente por Beebe e colaboradores em 1992⁹ via retal, e em 1993 por Lin, Moynihan e Hackel¹² por via oral. No estudo de Beebe, a separação da criança dos responsáveis foi satisfatória com midazolam em 92% dos casos e em 100% com a combinação, mas em apenas 60% com uso de cetamina sozinha. Os efeitos colaterais foram baixos e similares entre os grupos. Por outro lado, Lin, Moynihan e Hackel não observaram diferenças no comportamento durante a separação e indução após administração de midazolam 0.5mg/kg, cetamina 6mg/kg ou da combinação (0.5mg/kg de midazolam e 3mg/kg de cetamina). A taxa de sucesso da combinação dos medicamentos apresentada por eles foi de 80% na separação

dos responsáveis e 70% na indução anestésica. Entretanto, eles observaram um tempo de latência menor do que quando comparado com os outros grupos, menor frequência de sialorréia e nistagmo, comparado à cetamina, e uma recuperação mais rápida, comparando ao midazolam. Foram observadas complicações psicodélicas no pós-operatório.

Com relação aos efeitos colaterais, observa-se que, em alguns casos, a criança pré-medicada com midazolam sozinho apresenta um comportamento paradoxal de agitação ao despertar (36,4%). Em 2002, um estudo de coorte prospectivo realizado por Cole et al demonstrou resultados semelhantes nesse sentido.¹³ As crianças eram avaliadas por um examinador ``cego`` a cada dez minutos da primeira hora pós-operatória.

Não foram observadas complicações psicodélicas no pós-operatório das crianças incluídas no presente estudo.

A presença de efeitos colaterais como tontura, náuseas, vômitos, nistagmo e sonolência excessiva foi, significativamente, maior no grupo da combinação dos medicamentos. Em 2004, Kararmaz relatou que a cetamina produz efeitos colaterais como sialorréia e nistagmo⁵, o que mostra semelhança com o presente estudo.

Quanto ao grau de satisfação dos responsáveis quanto ao despertar da criança, observa-se que é maior no Grupo 2/CM, apesar da maior incidência de efeitos colaterais como náusea e vômitos. Tal resultado, provavelmente, está vinculado à menor incidência de agitação ao despertar no grupo da combinação de medicamentos e corrobora para a utilização de uma baixa dose oral de midazolam (0,3mg/kg) e cetamina (3mg/kg), ao invés do midazolam sozinho (0,5mg/kg).

As doses dos medicamentos utilizadas, apesar de recomendadas na literatura, mostram um efeito de sedação importante, o que, por um lado, é benéfico, pois diminui a ansiedade e agitação, e produz amnésia anterógrada. No entanto, prejudica a avaliação da ansiedade após administração dos medicamentos pré-anestésicos e aumenta a frequência de efeitos colaterais. A diminuição da dose pode ser benéfica por diminuir a ansiedade sem acentuada sedação e efeitos colaterais. Para isso, sugerimos que este estudo seja tomado como piloto e as doses sejam reajustadas.

A pesquisa foi realizada em um grande hospital escola, onde o pré-anestésico não faz parte da rotina de cirurgias pediátricas. Desse modo, a maioria dos responsáveis não estavam cientes do uso de pré-anestésicos, o que levou a dificuldades de recrutamento das crianças.

CONCLUSÃO

Os resultados no nosso ensaio clínico, randomizado, controlado, duplo-cego confirmam as evidências da literatura que indicam que a adição de doses baixas de cetamina ao midazolam oral aumentam as taxas de sucesso do pré-anestésico, mas com maior incidência de efeitos colaterais, como náuseas e vômitos, sem aumentar o tempo de recuperação.

TABELAS

Tabela 1. Distribuição das médias de idade, peso, gênero, grau de escolaridade do responsável e renda familiar das crianças incluídas na pesquisa, submetidas a procedimentos cirúrgicos no Centro de Atenção a Saúde da Criança do IMIP durante o período de fevereiro a junho de 2015.

Variável	Grupo 1/M (n=11)	Grupo 2/CM (n=15)
Idade em anos (média/ \pm DP)	7.45 (\pm 1.5)	8.4 (\pm 1.95)
Peso em Kg (média/ \pm DP)	24.01 (\pm 4.87)	30.68 (\pm 11.37)
Gênero (n/total)	Masculino: 7/11 (63.6%) Feminino: 4/11 (36.4%)	Masculino: 11/15 (73.3%) Feminino: 4/15 (26.7%)
Grau de escolaridade do responsável em anos (média/ \pm DP)	7.9 (\pm 3.28)	7.23 (\pm 3.78)
Renda familiar em salários mínimos (média/ \pm DP)	0.9 (\pm 0.53)	1.53 (\pm 1.19)

DP=Desvio padrão \pm

Tabela 2. Distribuição dos valores de ASA, tempo anestésico e tempo na SRPA das crianças incluídas na pesquisa, submetidas a procedimentos cirúrgicos no Centro de

Atenção a Saúde da Criança do IMIP durante o período de fevereiro a junho de 2015.

Variável	Grupo 1/M (n=11)	Grupo 2/CM (n=15)
ASA (mediana/ \pm variação)	1 (\pm 0.09)	1 (\emptyset)
Tempo anestésico em minutos (média/ \pm DP)	37.18 (\pm 13.92)	31.06 (\pm 12.23)
Tempo na SRPA em minutos (média/ \pm DP)	42.27 (\pm 42.43)	49.06 (\pm 40.86)

DP=Desvio padrão \pm

Tabela 3. Distribuição dos valores do teste de memória e reconhecimento para a avaliação da amnésia das crianças incluídas na pesquisa, submetidas a procedimentos cirúrgicos no Centro de Atenção a Saúde da Criança do IMIP durante o período de fevereiro a junho de 2015.

Variável	Grupo 1/M (n=11)	Grupo 2/CM (n=15)
Teste de memória:		
Momento 1 (mediana/ \pm variação)	12 (\pm 0.87)	12 (\pm 0.17)
Momento 2 (mediana/ \pm variação)	11 (\pm 7.21)	11 (\pm 2.20)

Teste de reconhecimento:

Momento 1 (mediana/±variação)	11 (±7.28)	12 (±9.25)
Momento 2 (mediana/±variação)	11 (±7.28)	10 (±10.02)

Tabela 4. Distribuição da frequência dos efeitos colaterais apresentados pelas crianças incluídas na pesquisa, submetidas a procedimentos cirúrgicos no Centro de Atenção a Saúde da Criança do IMIP durante o período de fevereiro a junho de 2015.

Efeitos colaterais	Grupo 1/M (n=11)	Grupo 2/CM (n=15)
Agitação ao despertar	4 (36.40%)	0
Tontura	1 (9.10%)	9 (60%)
Náuseas	0	4 (26.70%)
Vômitos	0	5 (33.30%)
Sonolência excessiva	1 (9.10%)	9 (60%)
Nistagmo	1 (9.10%)	5 (33.3%)
Sialorréia	1 (9.10%)	3 (20%)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lisa Fazi, MD, Ellen C. Jantzen, MD, John B. Rose, MD, C. Dean Kurth, MD, and Mehernoor F. Watcha, MD. A Comparison of Oral Clonidine and Oral Midazolam as Preanesthetic Medications in the Pediatric Tonsillectomy Patient. *Anesth analg pediatric anesthesia fazi et al.* 57 2001;92:56–61
2. Mohammad I. Ahmed, Maureen A. Farrell, Katie Parrish and Aman Karla. Preoperative anxiety in children risk factors and non-pharmacological management. *M.E.J. Anesth* 21 (2), 2011
3. Goodman AMH. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*, 12 ed, Porto Alegre, Editora Elsevier, 2012.
4. 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.
5. Kararmaz A, Kaya S, Turhanogku S, Ozyilmaz MA. Oral ketamine premedication can prevent emergence agitation in children after desflurane anaesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14:477-82.
6. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, *et al*. Effects on Amnesia and Anxiety in Children. *American Society of Anesthesiologists, Inc.* 2000; 93:676 –84.
7. Kain ZN, Mayes LC, Cicchetti DV *et al* — The Yale Preoperative Anxiety Scale: how does it compare with a "gold standard"? *Anesth Analg*, 1997;85:783-788.
8. Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA. Preoperative preparation in children: A cross-sectional study. *J Clin Anesth.* 1996c; 8:508-14.

9. Beebe Ds, Belani KG, Chang PN, *et al.* Effectiveness of preoperative sedation with rectal midazolam, ketamine, or their combination in young children. *Anesth Analg* 1992; **75**: 880-4.
10. Morgan-Hughes JO, Bangham JA. Pre-induction behaviour of children. A review of placebo-controlled trials of sedatives. *Anesthesia* 1990; 45: 427-35.
11. 5. Bevan JC, Veall GRO, Macnab AJ, Ries CR, Marsland C. Midazolam premedication delays recovery after propofol without modifying involuntary movements. *Anesth Analg* 1997; 85: 50-4.
12. 6. Lin YC, Moynihan RJ, Hackel A. A comparison of oral midazolam, oral ketamine and oral midazolam combined with ketamine as preanesthetic medication for pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1993; 70: A 1177.
13. Cole JW, Murray DJ, McAllister JD, Hirshberg GE. Emergence behaviour in children: defining the incidence of excitement and agitation following anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2002; 12:442-7.
14. R. Bulach, P. S. Myles and M. Russnak. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 94 (3): 300–5 (2005).
15. Friedman LM, Furberg TD, DeMets DL – *Fundamentals of clinical trials*. 3rd ed. New York: Springer; 1998.
16. McCann ME, Kain ZN - The management of preoperative anxiety in children: an update. *Anesth Analg*, 2001;93:98-105.