

## Revista Brasileira de Anestesiologia



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Fonte:

<https://www.scielo.br/j/rba/a/Kg4R6C5DwnT944Q7hrdbWBF/?lang=pt#>. Acesso em: 10 nov. 2021.

### REFERÊNCIA

RAMOS, Gilson *et al.* Peri-operative management of amiodarone patients. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, n. 4, p. 573-581, jul./ago. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000400013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/Kg4R6C5DwnT944Q7hrdbWBF/?lang=pt#>. Acesso em: 10 nov. 2021.

# Manuseio Peri-Operatório do Paciente em Uso de Amiodarona \*

## *Peri-Operative Management of Amiodarone Patients*

Gilson Ramos, TSA<sup>1</sup>; José Ramos Filho<sup>2</sup>; Edisio Pereira, TSA<sup>3</sup>; Salustiano Gabriel Neto<sup>4</sup>; Enio Chaves<sup>5</sup>

### RESUMO

Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, Gabriel Neto S, Chaves E - Manuseio Peri-Operatório do Paciente em Uso de Amiodarona

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A amiodarona é um antiarrítmico bastante eficaz e indicado no tratamento de disritmias ventriculares e supraventriculares, motivo pelo qual vem sendo extensamente administrada na prática clínica. Entretanto, seu uso crônico pode estar associado com sérios efeitos colaterais, que podem ser agravados por atos anestésico-cirúrgicos, aumentando o risco dos procedimentos. O presente estudo objetiva revisar os principais efeitos da amiodarona e associá-los à prática clínica do anestesiológico.

**CONTEÚDO:** Tratou-se das principais propriedades da amiodarona, seu uso clínico, bem como os mais importantes efeitos adversos que podem aumentar o risco cirúrgico dos pacientes em uso desse antiarrítmico.

**CONCLUSÕES:** A amiodarona, apesar de habitualmente segura e eficiente, pode apresentar efeitos adversos exacerbados, notadamente para o aparelho cardiovascular, durante procedimentos anestésico-cirúrgicos. Isso se deve possivelmente às interações entre esse fármaco e agentes anestésicos, associados principalmente à anestesia geral. Há relatos de bradicardias graves e resistentes à terapêutica, bem como bloqueio atrioventricular (BAV) em graus variados. O paciente deve ser rigorosamente monitorizado, especialmente nos procedimentos de grande porte, e o anestesiológico deve estar amparado no peri-operatório com drogas vasoativas (isoproterenol) e marcapasso cardíaco artificial temporário, que podem ser fundamentais durante o procedimento.

**Unitermos:** COMPLICAÇÕES: disritmia cardíaca, hepatotoxicidade, hipotensão arterial, respiratória, tireoideia; DROGAS: amiodarona

### SUMMARY

Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, Gabriel Neto S, Chaves E - Peri-Operative Management of Amiodarone Patients

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Amiodarone is quite an effective anti-arrhythmic drug indicated for controlling ventricular and supra-ventricular arrhythmias, and it is being widely administered in clinical practice. However, its chronic use may be associated to severe side effects which may be worsened by anesthetic-surgical acts, thus increasing the risk of such procedures. This study aimed at reviewing major amiodarone effects and relating them to anesthetic procedures.

**CONTENTS:** The study covers major amiodarone properties, its clinical use, as well as major adverse effects, which may increase patient's surgical risk.

**CONCLUSIONS:** Amiodarone, although normally safe and effective, may present adverse effects, especially on cardiovascular system, during anesthetic-surgical procedures. This is possibly due to interactions between this drug and anesthetic agents mainly related to general anesthesia. There are reports on severe, treatment-resistant bradycardias as well as on different degrees of atrioventricular block (AVB). Patients should be carefully monitored, especially during major procedures, and vasoactive drugs (isoproterenol) and temporary artificial pacemaker, should be available because they may be critical during the adverse effects treatment.

**Key Words:** COMPLICAÇÕES: arrhythmias, hypotension, liver toxicity, respiratory, thyroidal; DRUGS: amiodarone

### INTRODUÇÃO

A amiodarona é um derivado do benzofurano classificado como antiarrítmico do grupo III, de acordo com os critérios de Vaughan-Williams<sup>1</sup>. Devido a sua propriedade vasodilatadora das coronárias, inicialmente foi introduzida na prática clínica no tratamento da angina de peito. Após 1974 suas propriedades antiarrítmicas foram demonstradas, sendo hoje o antiarrítmico mais importante e completo disponível para uso clínico. Embora largamente administrado e mostrar-se muito eficaz no tratamento de disritmias cardíacas, seu uso pode implicar em uma série de efeitos colaterais sistêmicos, alguns dos quais graves que, se não detectados e tratados a tempo, podem ser fatais. Por essa razão, cardiopatas em uso de amiodarona que se apresentam para cirurgias, especialmente sob anestesia geral, tendem a se expor a um risco maior que pode ser atenuado pela intervenção direta do anestesiológico no peri-operatório, buscando e tratando condições mórbidas associadas ao uso desse antiarrítmico.

A presente revisão pretende apresentar os princípios farmacológicos da amiodarona, os principais efeitos colaterais a ela relacionados e os cuidados que os anestesiológicos devem ter com o paciente cirúrgico tratado com este antiarrítmico no pré-operatório.

\* Recebido do (**Received from**) Serviço de Anestesiologia do Hospital Samaritano de Goiânia e da Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP

1. Doutorando da UnB; Diretor Clínico do Hospital Samaritano de Goiânia; Clínico do Hospital da Unimed de Goiânia - GO
2. Professor Doutor Titular e Responsável pela Disciplina de Cardiologia do Curso de Medicina da Universidade São Francisco, Bragança Paulista - SP
3. Professor Doutor do Curso de Pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UnB
4. Cirurgião do Aparelho Digestivo; Professor Assistente de Técnica Operatória da Faculdade de Medicina da UFG-GO
5. Cirurgião do Aparelho Digestivo do Pronto Socorro da Faculdade de Medicina da UFG-GO; Doutorando da USP-Ribeirão Preto-SP

Apresentado (**Submitted**) em 04 de fevereiro de 2003  
Aceito (**Accepted**) para publicação em 27 de outubro de 2003

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)  
Dr. Gilson Ramos  
Rua 8, Nº 74/402 Setor Oeste  
74115-100, Goiânia, GO  
E-mail: gilson.ramos@terra.com.br

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

## PROPRIEDADES ELETROFISIOLÓGICAS E FARMACOCINÉTICAS

Os efeitos eletrofisiológicos da amiodarona incluem: a) prolongamento da duração do potencial de ação por alargamento das fases 2 e 3; b) redução do automatismo celular por encurtamento da fase 4; c) bloqueio frequência - dependente dos canais rápidos de sódio (similar aos antidirítmicos do grupo I, mas em menor intensidade); d) efeito anti-adrenérgico ( $\beta$ -bloqueador discreto e não competitivo); e) antagonista dos canais de cálcio. Todas essas propriedades fazem da amiodarona um antidirítmico que pode ser classificado nos grupos I, II, III e IV de Vaughan-Williams<sup>1,2</sup>.

O pico plasmático da amiodarona surge entre 3 e 7 horas após administração em dose única, por via oral, cuja absorção gastrointestinal oscila em torno de 50%. Mais de 96% da droga circulante ligam-se às proteínas plasmáticas<sup>3,4</sup>. Esse fármaco sofre um processo de armazenamento tecidual gradativo, especialmente no miocárdio e tecido adiposo, de onde se libera lentamente. Isso tem dificultado o estudo do perfil farmacocinético desse agente. Por via oral, o início de ação da amiodarona é variável, contudo a supressão de disritmias se dá por volta do 5º dia. A eliminação desse antidirítmico é lenta e influenciada pela dose e o tempo de uso. Sua meia-vida de eliminação, quando administrado cronicamente, é de 29 dias e seus efeitos farmacológicos permanecem por no mínimo 45 dias. Resíduos podem ser encontrados no organismo por até seis meses após sua suspensão, por uso prolongado<sup>5</sup>. Por via venosa, o início de ação é eficaz e rápido, sendo evidenciado em até 15 minutos. Igualmente, sua ação é fugaz, com a vantagem de não apresentar efeitos adversos importantes, normalmente observados em administrações crônicas.

## INDICAÇÕES CLÍNICAS E POSOLOGIA

A amiodarona é eficiente na maioria das disritmias ventriculares, como a taquicardia ventricular, e supraventriculares, como taquicardia paroxística e fibrilação atrial. Por via oral, a dose inicial é de 800 mg.dia<sup>-1</sup>, por 7 a 10 dias, seguida de 600 mg.dia<sup>-1</sup> por uma a três semanas. A partir de então, mantém-se a dose de 200 a 400 mg.dia<sup>-1</sup>. A dose preconizada, por via venosa, é de 5 a 10 mg.kg<sup>-1</sup> administrada em *bolus*, com intervalos de 5 a 10 minutos entre elas. Pode-se também adicionar 450 mg do antidirítmico em 150 ml de solução cristalóide e infundir, por via venosa, de 30 a 40 gotas.min<sup>-1</sup>. A dose de ataque por via parenteral é de 10 mg.kg<sup>-1</sup> durante 3 a 5 dias<sup>6</sup>. Outro esquema proposto para situações emergenciais peri-operatórias é administrar 150 mg por via venosa, em 15 minutos (pode ser repetido após 15 minutos se não ocorrer a reversão da disritmia), seguidos de 1 mg.min<sup>-1</sup> em 6 horas, e após 0,5 mg.min<sup>-1</sup> até dose máxima de 1000 mg em 24 horas<sup>7</sup>.

## CONSIDERAÇÕES PRÉ-OPERATÓRIAS

Como em todos os pré-operatórios, os pacientes em uso de amiodarona devem ser sistematicamente avaliados em um

minucioso exame clínico. Habitualmente trata-se de pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco cardiológico maiores como: síndromes coronarianas agudas; ICC descompensada; disritmias cardíacas significantes ou doença valvar grave. Nesses pacientes; entretanto, atenção especial deve estar focada em busca de comorbidades causadas pelos efeitos colaterais ou indesejáveis da amiodarona, que são divididos em cardíacos e extracardíacos. Os últimos acometem a tireóide, os pulmões, o trato gastrointestinal e o sistema neuromuscular periférico. Afecções pré-operatórias coexistentes nesses tecidos são as de maior interesse para o anestesiológico; entretanto, freqüentemente observam-se manifestações dermatológicas e depósitos corneanos e, mais raramente, neuropatia ou neurite óptica. Esses efeitos são dose-dependentes e tendem a desaparecer com a redução da dose ou a interrupção do tratamento<sup>8</sup>.

Os principais efeitos colaterais cardíacos, após terapia prolongada com amiodarona, são bradicardia sinusal, observada mais freqüentemente e, menos comumente, bloqueio atrioventricular (BAV)<sup>9</sup>. Esses efeitos podem ser acentuados por anestésicos que inibem a automaticidade do nódulo sinoatrial (NSA), como o halotano e a lidocaína que devem ser evitados nesses pacientes pela maior possibilidade de bloqueio sinoatrial<sup>10</sup>. Os digitálicos além de interferirem com o NSA, reduzem a condução atrioventricular com maior risco de BAV, quando combinados com a amiodarona, fato também verificado *in vitro*<sup>11</sup> quando se associa este antidirítmico com anestésicos voláteis (enflurano ou halotano ou isoflurano). O fentanil pode causar bradicardia em doses maiores como as que são administradas em cirurgias cardíacas. Foi imputado à associação fentanil-amiodarona substancial instabilidade hemodinâmica durante o período peri-operatório<sup>12,13</sup>. Entretanto, esse opióide pode ser administrado com segurança, em pacientes impregnados com amiodarona<sup>14</sup>.

Os efeitos pró-disrítmicos da amiodarona são raros, porém pode ocorrer *Torsades de Pointes*, um tipo especial de taquicardia ventricular caracterizada por freqüência cardíaca de 180 a 250 bpm. Essa disritmia se desenvolve pelo prolongamento do tempo de repolarização ventricular e manifesta-se com intervalo QT longo no ECG. Pacientes em uso de amiodarona com QT longo associado ou não ao uso de digitálicos e na presença de distúrbios hidroeletrólíticos (hipocalcemia em especial) estão mais propensos a desenvolver essa taquidistritmia, que por vezes, além da correção adequada de eletrólitos e isoproterenol, necessita implante de marcapasso cardíaco artificial temporário para o controle da disritmia e evitar a morte<sup>15</sup>.

O efeito anti-adrenérgico (alfa e beta) é relativo à ação anti-dirítmica e terapêutica da amiodarona, não podendo ser julgado como efeito colateral. No entanto, em decorrência dessa propriedade, bradicardias peri-operatórias podem se apresentar de difícil tratamento, uma vez que não respondem à atropina e de maneira limitada às catecolaminas, inclusive ao isoproterenol. Além disso, a anestesia geral pode aumentar os efeitos antiadrenérgicos da amiodarona, com manifestações peri-operatórias de bloqueio sinoatrial (BSA), bloqueio atrioventricular (BAV) e hipotensão arterial,

denotando baixo débito cardíaco<sup>10</sup>. Assim, naqueles pacientes que se apresentarem no pré-operatório, depois de considerado o risco-benefício do procedimento, com BAV de 2º grau ou bradicardia grave e, dependendo do porte cirúrgico, e ainda sob anestesia geral, recomenda-se monitorização cardíaca invasiva, incluindo cateterização de artéria pulmonar, além de apreciar implante de marcapasso cardíaco temporário<sup>16,17</sup>. Da mesma forma e em situações clínicas semelhantes, onde se dispensou o uso desse dispositivo no pré-operatório, considerá-lo para que fique disponível, dentro da sala de operação, para casos emergenciais durante a cirurgia.

Temendo especialmente os BAV associados às bradisritmias com repercussões sobre o débito cardíaco, têm se questionado sobre a interrupção pré-operatória da amiodarona<sup>18</sup>. Entretanto; deve-se ressaltar que, a maior das complicações intra-operatórias respondem satisfatoriamente ao tratamento sintomático<sup>17</sup>. Além disso, e nas indicações, atualmente pode-se contar com os marcapassos cardíacos artificiais. São dispositivos altamente eficazes, o que torna muito seguro o manuseio operatório dos cardiopatas medicados com amiodarona. Por outro lado, por ter a amiodarona uma meia-vida de eliminação longa, sua interrupção pré-operatória poderia tornar o paciente vulnerável às disritmias malignas, além do que, dependendo da doença cirúrgica, o adiamento prolongado da cirurgia poderia piorar o prognóstico do paciente ou colocar em risco sua vida. Finalmente, alguns autores<sup>19</sup> relataram que cardiopatas em quem a amiodarona é mantida no pré-operatório encontram-se protegidos contra disritmias cardíacas pós-operatórias.

A hipotensão arterial é outro efeito colateral decorrente da propriedade inotrópica negativa e vasodilatadora da amiodarona; mais notada quando se usa a via venosa, e de pouca expressão, quando se usa cronicamente a via oral. Por uma ou outra via de administração, a amiodarona é bem tolerada nos pacientes com disfunção ventricular, que são, de fato, a população destinada aos benefícios do antiarrítmico. Experiência laboratorial<sup>9</sup> indica haver efeitos aditivos de depressão cardíaca, que pode ser pronunciada, pela associação entre a amiodarona e os anestésicos voláteis, fato mais evidenciado com enflurano, vindo a seguir halotano, seguido de isoflurano, motivo pelo qual este último, dentre os três estudados, seria o anestésico volátil de escolha em combinação com amiodarona.

Os efeitos colaterais da amiodarona na tireóide se devem à elevada concentração de iodo na composição farmacêutica desse antiarrítmico e incluem hiper, o mais freqüente, ou hipotireoidismo<sup>20,21</sup>. A incidência do comprometimento da glândula varia entre 2% e 10%<sup>22</sup>. Ocorre o impedimento da conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> por inibição da enzima 5'-deiodinase pela amiodarona. Já em relação ao hipotireoidismo, estão envolvidos, entre outros fatores, a história familiar dessa doença e a observância de anticorpos antitireoidianos. Alterações laboratoriais ocorrem em torno de 50% dos casos sem manifestações clínicas e tendem a desaparecer após quatro meses de terapia. Por isso a dosagem plasmática periódica de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e TSH é desnecessária e somente se

justificaria na vigência de sintomatologia. O diagnóstico de hipotireoidismo é confirmado na presença de dados positivos ao exame clínico e quando se detecta diminuição de T<sub>4</sub> livre com elevação de TSH, momento em que o hormônio tireóide deve ser repostado. Da mesma forma, o hipertireoidismo é confirmado com suspeita clínica, elevação de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> e redução de TSH. O tratamento envolve fármacos antitireóides, corticóides, β-bloqueadores e tireoidectomia<sup>23-25</sup>.

No pré-operatório dos cardiopatas em uso de amiodarona deve-se procurar dirimir quaisquer dúvidas relativas aos resultados clínicos, inclusive lançando mão da propedêutica laboratorial para tireóide. Situações eletivas exigem compensação clínica e laboratorial, tanto dos pacientes com hipo quanto dos hipertireoidanos. Na detecção de hipo ou hiperfunção tireóidea, com os pacientes tratados e compensados do ponto de vista clínico-laboratorial, os cuidados pré-anestésicos envolvem aqueles relativos aos tireoidopatas e as medicações as quais fazem uso para equilibrá-los, como corticóides e β-bloqueadores. Particularmente, a amiodarona é um fator de risco a mais para induzir à tireotoxicose, que pode ser grave, com falência cardíaca e, de tratamento clínico difícil e refratário, com indicação de tireoidectomia<sup>20,26</sup>. Nessas situações o paciente pode estar descompensado e o procedimento ser realizado sob anestesia local, embora a anestesia geral, com seleção de agentes anestésicos, possa ser administrada com sucesso<sup>27</sup>. O ácido iopanóico, um composto iodado radiopaco, utilizado como meio de contraste em colecistografia, tem sido administrado com sucesso nesses casos, compensando clinicamente o paciente, para posterior tireoidectomia<sup>28</sup>.

A toxicidade pulmonar é o mais inquietante e sério efeito colateral da amiodarona. Pode incidir em 5% a 10%<sup>29</sup> dos casos, aparecendo de duas semanas a 30 meses depois de iniciado o antiarrítmico. Aparentemente os efeitos pulmonares estão mais relacionados com a duração do tratamento e com o efeito cumulativo do fármaco do que com a dose administrada. Pacientes idosos e com provas da capacidade de difusão pulmonar alteradas parecem ser de maior risco<sup>30</sup>, da mesma forma que os portadores de doenças pulmonares preexistentes<sup>31</sup>, embora alterações radiológicas prévias não se apresentem como fatores de risco. Igualmente, a espirometria não identifica os indivíduos propensos. As queixas clínicas iniciais são febre, dispnéia e tosse. Nas manifestações tardias incluem-se tosse produtiva com dor pleurítica até insuficiência respiratória<sup>3,23</sup>. Os resultados radiológicos são variados e a espirometria pode revelar insuficiência respiratória restritiva grave. A biópsia pulmonar revela inclusões citoplasmáticas espumosas, hemorragias intra-alveolares e pneumonite intersticial inespecífica. A presença de macrófagos com corpos de inclusão lisossomais contendo lipídios, conclui o diagnóstico. O tratamento consiste em interrupção da amiodarona e introdução de corticóide<sup>23</sup>, quando necessário. A mortalidade por toxicidade pulmonar pode chegar a 10%, se o antiarrítmico não for interrompido<sup>4</sup>. Nas situações em que procedimentos anestésico-cirúrgicos não podem ser adiados, o planejamento pré-operatório envolve todos os cuidados possíveis para não agravar o quadro res-

piratório e/ou induzir a insuficiência respiratória. Quando possível deve-se fazer opção por bloqueio anestésico locorregional, evitando anestesia geral. Deve-se prover eficiente analgesia pós-operatória, incluindo a utilização de cateter peridural, especialmente nas cirurgias próximas ao diafragma. Técnicas por laparoscopia em substituição às cirurgias convencionais devem ser cogitadas.

Dentre os efeitos gastrintestinais, o mais importante é relativo ao acometimento do fígado. A hepatotoxicidade pode-se manifestar com hepatomegalia, não obstante a propedêutica clínica hepática seja normal na maioria dos casos<sup>32</sup>. Níveis plasmáticos elevados de fosfatase alcalina e transaminases, esta última com incidência de 15% a 20%, são comumente observados nos pacientes impregnados com amiodarona por longo prazo. Habitualmente, o tempo de protrombina e os valores plasmáticos de bilirrubinas permanecem normais. Hepatite por amiodarona é rara, mas pode ser fatal<sup>33</sup> e, na vigência de colestase ou hepatomegalia, com elevação das transaminases deve-se considerar a interrupção desse fármaco. Logicamente, toda e qualquer cirurgia eletiva deve ser adiada na vigência de falência hepática, contudo cardiopatas em uso de amiodarona podem se apresentar para cirurgia clinicamente normais do ponto de vista gastrintestinal, mas com elevação laboratorial de marcadores hepáticos. Até a presente revisão, não foi encontrada nenhuma publicação científica que evidenciasse danos hepáticos face a elevação de marcadores hepáticos laboratoriais, com a associação de anestésicos voláteis e amiodarona. Todavia, é prudente nesses casos, selecionar técnicas anestésicas, anestésicos ou quaisquer outras drogas as mais isentas possíveis de toxicidade hepática. Assim, os bloqueios locorregionais são preferidos aos agentes voláteis. Embora de ocorrência rara, hepatite por halogenados, notadamente o halotano, pode ocorrer. São fatores de risco para essa complicação a predisposição genética, a exposição repetida ao halotano, sexo feminino, idade do paciente, obesos, presença de indução enzimática e hipóxia intra-hepática<sup>34</sup>. Não obstante, deve-se ter em mente que, mais raramente ainda, anestésicos seguros como o isoflurano podem levar a necrose hepática fatal<sup>35</sup>. Até que ponto um quadro de morbidade hepática por amiodarona pode ser agravado por agentes voláteis deveria ser motivo de pesquisas futuras.

O acometimento do sistema neuromuscular periférico pela amiodarona manifesta-se através de polineuropatia, que ocorre em torno de 10% dos casos e normalmente desaparece ao longo de alguns meses com a descontinuação do tratamento<sup>36</sup>. Entretanto, raramente, mesmo com a interrupção da terapia o quadro clínico pode ser evolutivo<sup>37</sup>. O desenvolvimento do quadro clínico parece independe da idade e da dose total do antiarrítmico impregnado no paciente<sup>38</sup>. As manifestações clínicas mais comuns são parestesias de extremidades (pés e mãos) acompanhadas ou não de fraqueza muscular, que podem dificultar atividades cotidianas, como por exemplo, a de caminhar. Casos mais graves, com falência respiratória<sup>39</sup>, miólise intensa e insuficiência renal<sup>40</sup>, podem estar relacionados ao uso desse antiarrítmico. A magnitude dos sinais e sintomas determinam a suspensão do tra-

tamento. O padrão eletroneuromiográfico pode ser de neuropatia axonal ou desmielinizante. A dosagem sérica da enzima creatinoquinase (CK) habitualmente não se eleva, a não ser nas perdas mais intensas de fibras musculares<sup>41</sup>. Nos casos mais avançados, a biópsia muscular mostra inclusões lisossomiais com intensa degeneração axonal<sup>32</sup>. Portadores de polineuropatia por amiodarona podem necessitar de cirurgia. As técnicas anestésicas que menos agravariam distúrbios neuromusculares, logo as preferenciais, seriam os bloqueios locorregionais com baixas doses de anestésicos locais<sup>42</sup>. Não obstante, anestesia geral pode ser necessária em várias situações. Mesmo não se tendo encontrado nenhum relato científico relativo à interação amiodarona-anestesia geral, desencadeando ou agravando neuropatia periférica, teoricamente essa possibilidade existe e deve ser considerada. Agentes como bloqueadores neuromusculares adespolarizantes e glicocorticóides podem incitar miopatias com prejuízo da contração muscular esquelética, com desmame ventilatório difícil ou extubação traqueal prolongada. Monitor de bloqueio neuromuscular deveria estar disponível para uso peri-operatório. Medicação pré-anestésica com agentes depressores da respiração deve ser evitada em casos suspeitos de comprometimento da musculatura respiratória, sob pena de se desenvolver um quadro respiratório do tipo restritivo<sup>42</sup>.

Os principais exames laboratoriais disponíveis, com finalidade diagnóstica topográfica, etiológica e que se pode lançar mão no pré-operatório onde pairam dúvidas do comprometimento neuromuscular são a dosagem sérica de CK, eletroneuromiografia e biópsia muscular com estudo histoquímico.

Outras interações medicamentosas envolvendo amiodarona devem ser consideradas, devido à possibilidade de ocorrência. Algumas das quais não raras na prática clínica diária e outras, menos comumente observadas. Assim, a amiodarona pode aumentar sensivelmente a duração de ação do midazolam<sup>43</sup> e aumentar a toxicidade da lidocaína<sup>44</sup>, promovendo, inclusive, crise convulsiva. Ambas as situações parecem envolver alterações metabólicas hepáticas induzidas pela amiodarona. A amiodarona eleva a fração livre dos anticoagulantes orais, com acentuação de seus níveis plasmáticos, por competição pelos locais de ligação às proteínas<sup>45</sup>. O resultado é o aumento da atividade dos anticoagulantes, o que exige mais cuidado na indicação e condução de bloqueios anestésicos espinhais. Teoricamente, nesses casos, o risco de complicações neurológicas (hematoma extradural) tende a ser maior. Os diuréticos tiazídicos espoliam potássio. A redução plasmática deste íon nos pacientes tratados com amiodarona os torna mais propensos ao aumento do intervalo QT com maior possibilidade de disritmia grave (*Torsades de Pointes*). Alguns outros fármacos pró-disríticos, que também aumentam o intervalo QT, dentre os quais a quinidina, procainamida, sotalol, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, pelo mesmo motivo, devem ser evitados associados à amiodarona. Ademais, indicações clínicas que justifiquem essas associações são muito raras e, quando presentes, alternativas terapêuticas deveriam ser procuradas.

Os bloqueadores dos canais de cálcio tendem a produzir BAV e são inotrópicos negativos, motivos pelos quais devem ser utilizados com cautela quando administrados juntamente com amiodarona, pelo maior risco de bradidisritmias e depressão miocárdica. O uso concomitante de  $\beta$ -bloqueadores e amiodarona em doses terapêuticas plenas, pode induzir a bradicardia grave com risco casual de parada cardíaca <sup>46</sup>.

### CONCLUSÃO

Apesar de a amiodarona ser habitualmente segura e eficaz, sua administração pode cursar com uma série de efeitos colaterais, alguns dos quais graves, que podem ser, ainda, agravados por procedimentos anestésico-cirúrgicos. Isso se deve possivelmente às interações entre esse fármaco e agentes anestésicos, associados principalmente a anestesia geral. Há relatos de bradicardias graves e resistentes à terapêutica, bem como BAV em graus variados. Os bloqueios anestésicos regionais são os preferidos em associação com amiodarona. O paciente deve ser rigorosamente monitorizado, especialmente nos procedimentos de grande porte e, o anestesiológista deve ter a sua disposição no peri-operatório drogas vasoativas, como o isoproterenol. Além disso, situações emergenciais podem solicitar implante de marca-passo cardíaco artificial temporário, medida que pode ser fundamental para que o procedimento tenha êxito.

## ***Peri-Operative Management of Amiodarone Patients***

Gilson Ramos, TSA, M.D.; José Ramos Filho, M.D.; Edisio Pereira, TSA, M.D.; Salustiano Gabriel Neto, M.D.; Enio Chaves, M.D.

### INTRODUCTION

Amiodarone is derived from benzoflurane and is classified as type III anti-arrhythmic drug according to Vaughan-Williams criteria <sup>1</sup>. Due to its coronary vasodilating properties, it has been firstly introduced in the clinical practice to treat angina pectoris. Its anti-arrhythmic properties were shown after 1974 and it is currently the most important and complete anti-arrhythmic available for clinical use. Although widely administered and very effective to manage arrhythmias, its use may lead to different and even severe systemic side effects, which may be lethal if not promptly detected and treated. For this reason, cardiac patients under amiodarone presenting for surgeries, especially under general anesthesia, may be exposed to higher risk, which may be attenuated by direct anesthesiologist's intervention looking for and treating morbidities associated to this drug.

This review aimed at presenting amiodarone's pharmacological principles, major amiodarone-related side effects and anesthesiologists' care to surgical patients under this anti-arrhythmic drug in the preoperative period.

### ELECTROPHYSIOLOGICAL AND PHARMACOKINETIC PROPERTIES

Amiodarone's electrophysiological effects include: a) prolonged action potential by widening phases 2 and 3; b) decreased cell automatism by shortening phase 4; c) frequency-dependent blockade of fast sodium channels (similar to group I anti-arrhythmics but less intensive); d) anti-adrenergic effect (mild and non-competitive  $\beta$ -blocker); e) calcium channels antagonist. These properties allow for amiodarone to be included in groups I, II, III and IV according to Vaughan-Williams <sup>1,2</sup>.

Amiodarone plasma peak is observed 3 to 7 hours after single oral dose administration and its gastrointestinal absorption is approximately 50%. More than 96% of circulating drug are bound to plasma proteins <sup>3,4</sup>. This drug undergoes gradual tissue storage, especially in myocardium and fatty tissue, from which it is slowly released. This has impaired the pharmacokinetic study of such agent. Orally, amiodarone onset is variable, however arrhythmia suppression is observed around the 5<sup>th</sup> day. Its excretion is slow and influenced by dose and length of use. Its excretion half-life is 29 days when chronically administered and its pharmacological effects remain for at least 45 days. Residues due to prolonged use may be found up to six months after is withdrawal <sup>5</sup>. When intravenously administered its onset is fast and effective, being observed in up to 15 minutes. Its action is short with the advantage of not presenting major side effects, more often observed with chronic administration.

### CLINICAL INDICATIONS AND DOSE

Amiodarone is effective for most ventricular arrhythmias, such as ventricular and supra-ventricular tachycardia, paroxysmal tachycardia and atrial fibrillation. Initial oral dose is 800 mg.day<sup>-1</sup> for 7 to 10 days, followed by 600 mg.day<sup>-1</sup> for one to three weeks. Thereafter, 200 to 400 mg.day<sup>-1</sup> are indicated. Intravenous bolus dose is 5 to 10 mg.kg<sup>-1</sup> with 5 to 10-minute intervals between doses. One may also add 450 mg amiodarone to 150 mL crystalloid solution and intravenously infuse 30 to 40 drops.min<sup>-1</sup>. Priming parenteral dose is 10 mg.kg<sup>-1</sup> for 3 to 5 days <sup>6</sup>. A different schedule proposed for perioperative emergencies is intravenous 150 mg in 15 minutes (it may be repeated 15 minutes after if there is no arrhythmia reversion), followed by 1 mg.min<sup>-1</sup> in 6 hours, and 0.5 mg.min<sup>-1</sup> thereafter until a maximum dose of 1000 mg in 24 hours <sup>7</sup>.

### PREOPERATIVE CONSIDERATIONS

As in every preoperative period, patients under amiodarone should be systematically evaluated by a or clinical exam. In general, these are patients with one or more major cardiologic risk factors, such as: acute coronary syndromes; uncontrolled cardiac heart failure (CHF); arrhythmias or severe valve disease. Special attention however should be given to co-morbidities caused by amiodarone undesirable

or side effects, which are divided into cardiac and extra-cardiac effects. The latter affect thyroid, lungs and GI tract and peripheral neuromuscular system. Coexisting preoperative affections in these tissues are of major concern for the anesthesiologist; there are often dermatological manifestations and corneal deposits and more seldom neuropathy or optic neuritis. These effects are dose-dependent and tend to disappear with decreased dose or treatment withdrawal<sup>8</sup>.

Major cardiac side effects after prolonged amiodarone therapy are sinus bradycardia, more frequently seen, and atrioventricular block (AVB), which is less common<sup>9</sup>. These effects may be worsened by anesthetics inhibiting sinoatrial node (SAN) automatism, such as halothane and lidocaine, which should be avoided in such patients for the increased possibility of sinoatrial block<sup>10</sup>. Digitalis, in addition to interfering with SAN, decrease atrioventricular conduction increasing the risk for AVB when combined with amiodarone, fact which is also observed in vitro<sup>11</sup> when this anti-arrhythmic is associated to volatile anesthetics (enflurane, halothane or isoflurane). High fentanyl doses, such as those administered for heart surgery, may promote bradycardia. Substantial hemodynamic instability has been ascribed to the perioperative association of fentanyl and amiodarone<sup>12,13</sup>. However, this opioid may be safely administered to amiodarone-impregnated patients<sup>14</sup>.

Amiodarone arrhythmic effects are uncommon but there may be *Torsade de Pointes*, a special type of tachycardia characterized by heart rate between 180 and 250 bpm. This arrhythmia is developed by prolonged ventricular repolarization and is manifested by long QT interval at ECG. Patients under amiodarone with long QT associated or not to the use of digitalis and in the presence of hydroelectrolytic disorders (especially hypokalemia) are more prone to develop this tachyarrhythmia, which some times, in addition to adequate electrolytes correction and isoproterenol, requires temporary artificial pacemaker to control arrhythmia and prevent death<sup>15</sup>. Anti-adrenergic (alpha and beta) effect is related to amiodarone's anti-arrhythmic and therapeutic action and cannot be considered a side effect. However, due to this property, perioperative bradycardias may be difficult to treat since they do not respond to atropine and have limited response to catecholamines, including isoproterenol. In addition, general anesthesia may increase amiodarone's anti-adrenergic effects with perioperative manifestations of sinoatrial block (SAB), atrioventricular block (AVB) and hypotension, with low cardiac output<sup>10</sup>. So, after considering the risk-benefit ratio of the procedure in patients with preoperative AVB degree II or severe bradycardia and depending on surgical length and under general anesthesia, invasive cardiac monitoring is recommended, including pulmonary artery catheterization, in addition to considering the implant of temporary pacemaker<sup>16,17</sup>. Similarly, and in similar clinical situations where this device was preoperatively ruled out, it should be available in the operating room for perioperative emergencies. Fearing AVB associated to bradyarrhythmias affecting cardiac output, preoperative withdrawal of amiodarone has been questioned<sup>18</sup>. It is worth stressing, however, that the

main intraoperative complication responds well to symptomatic treatment<sup>17</sup>. In addition and when indicated, artificial pacemakers are available. These are highly effective devices assuring the safe operative handling of cardiac patients under amiodarone. On the other hand, for having a long excretion half-life, preoperative amiodarone withdrawal could make patients vulnerable to malignant arrhythmias and, depending on the surgical disease; prolonged surgical postponement could worsen patients' prognosis or threaten their lives. Finally, some authors<sup>19</sup> have reported that cardiac patients in whom amiodarone is maintained in the preoperative period are protected against postoperative arrhythmias.

Arterial hypotension is another side effect caused by the negative inotropic and vasodilating property of amiodarone, which is more apparent intravenously and minor during chronic oral administration. By both routes, amiodarone is well tolerated by patients with ventricular dysfunction who are, in fact, the target population for the benefits of this anti-arrhythmic drug. Lab experience<sup>9</sup> indicates additive and potentially severe cardiac depression effects of the association of amiodarone and volatile anesthetics, which are more evident with enflurane, followed by halothane and isoflurane, reason why the latter would be the volatile anesthetic of choice to be combined with amiodarone.

Amiodarone's side effects on thyroid are caused by the high iodine concentration of this drug and include hyperthyroidism, the most frequent, or hypothyroidism<sup>20,21</sup>. The incidence of thyroid involvement varies 2% to 10%<sup>22</sup>. There is the prevention of peripheral conversion of T<sub>4</sub> into T<sub>3</sub> by 5'-deiodinase enzyme inhibition by amiodarone. Different factors are involved in hypothyroidism, among them family history of this disease and the presence of anti-thyroid antibodies. Lab changes are present in 50% of cases without clinical manifestations and tend to disappear after four months of therapy. For this reason, periodic plasma dosage of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH is unnecessary and would only be justified in the presence of symptoms. Hypothyroidism is confirmed by positive clinical data and when free T<sub>4</sub> is decreased with increased TSH, moment in which thyroid hormone should be replaced. Similarly, hyperthyroidism is confirmed by clinical suspicion, increased T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> and decreased TSH. Treatment involves anti-thyroidism drugs, steroids,  $\beta$ -blockers and thyroidectomy<sup>23-25</sup>.

Any uncertainty about clinical findings should be clarified in the preoperative period of cardiac patients under amiodarone, even with thyroid lab tests. Elective situations require clinical and lab compensation, both for hypo and hyperthyroidism patients. If thyroid hypo or hyperfunction is detected in patients treated and compensated, preanesthetic care includes those related to thyroid patients and drugs to compensate them, such as steroids and  $\beta$ -blockers. Amiodarone is an additional risk factor for thyrotoxicosis, which may be severe with heart failure and can be difficult and refractory to treat with indication for thyroidectomy<sup>20,26</sup>. In such situation, patients may be decompensated and the procedure should be performed under local anesthesia, although general anesthesia may be

successfully administered with selected anesthetic agents<sup>27</sup>. Iopanoic acid, a radio-opaque iodinated compound used as contrast for colecystography has been successfully used in these cases, clinically compensating patients for further thyroidectomy<sup>28</sup>.

Pulmonary toxicity is amiodarone's most fearful and severe side effect with an incidence of 5% to 10%<sup>29</sup> and appearing 2 weeks to 30 months after the beginning of administration. It seems that pulmonary effects are more related to treatment duration and drug's cumulative effect than to the dose. Elderly patients with abnormal pulmonary diffusion capacity tests seem to be at greater risk<sup>30</sup>, together with patients with pre-existing pulmonary diseases<sup>31</sup>, although previous radiological changes are not considered risk factors. Similarly, spirometry does not identify individuals at risk. First clinical complaints are fever, dyspnea and cough. Late manifestations include productive cough with pleural pain and respiratory failure<sup>3,23</sup>. Radiological findings are varied and spirometry may reveal severe restrictive respiratory failure. Pulmonary biopsy reveals foamy cytoplasm inclusions, intra-alveolar hemorrhage and nonspecific interstitial pneumonitis. The presence of macrophages with lipid-containing liposomal inclusion bodies confirms the diagnosis. Treatment consists of amiodarone withdrawal and introduction of steroids<sup>23</sup>, when necessary. Pulmonary toxicity-induced mortality may reach 10% if the drug is not discontinued<sup>4</sup>. When anesthetic-surgical procedures cannot be postponed, preoperative planning involves all possible care not to worsen respiratory symptoms and/or induce respiratory failure. Whenever possible, local-regional blockade should be used, avoiding general anesthesia. Efficient postoperative analgesia should be provided, including epidural catheters, especially in surgeries close to the diaphragm. Laparoscopic techniques should be thought of to replace conventional surgeries.

Among gastrointestinal effects, the most important is liver involvement. Liver toxicity may manifest as hepatomegaly although liver clinical propedeutics is normal in most cases<sup>32</sup>. High plasma alkaline phosphatase and transaminase levels, the latter with an incidence of 15% to 20%, are usually observed in patients impregnated with amiodarone for a long period. In general, prothrombin time and plasma bilirubin levels are normal. Amiodarone-induced hepatitis is uncommon but may be lethal<sup>33</sup> and, in the presence of cholestasis or hepatomegaly with increased transaminases, drug withdrawal should be thought of. Of course, elective surgery should be postponed in the presence of liver failure, however patients with cardiopathy under amiodarone may present for surgery with clinically normal GI tract but with increased lab liver markers. To the date of this review, no scientific publication was found that would evidence liver damage with increased lab liver markers, with the association of volatile anesthetics and amiodarone. However, it is prudent in these cases to select anesthetic techniques, anesthetic or any other drugs with the least possible liver toxicity. So, local-regional blocks are preferred to volatile agents. Although uncommon, halogenate-induced hepatitis, especially

halothane, may be observed. Risk factors for such complication are genetic predisposition, repeated exposure to halothane, female gender, age, obesity, enzymatic induction and intra-hepatic hypoxia<sup>34</sup>. Nevertheless, one should have in mind that, although more uncommon, safe anesthetic agents such as isoflurane may lead to lethal liver necrosis<sup>35</sup>. The extent to which amiodarone-induced liver morbidity may be worsened by volatile agents should be subjected to further studies.

Amiodarone effect on peripheral neuromuscular system is manifested by polyneuropathy, which is observed in approximately 10% of cases and in general disappears some months after treatment withdrawal<sup>36</sup>. However and uncommonly, there might be clinical evolution even with therapy withdrawal<sup>37</sup>. The development of the disease seems to be independent of age and total drug dose<sup>38</sup>. Most common clinical manifestations are extremity paresthesias (feet and hands) followed or not by muscle weakness, which may impair daily activities such as walking. More severe cases, such as respiratory failure<sup>39</sup>, severe myolysis and kidney failure<sup>40</sup> may be related to the use of such drug. Signs and symptoms magnitude determines treatment interruption. Electroneuromyographic pattern may be that of axonal or demyelinating neuropathy. Serum creatine kinase (CK) enzyme dosage is in general not increased, unless when there are more severe muscle fiber losses<sup>41</sup>. In more advanced cases, muscle biopsy shows liposomal inclusions with severe axonal degeneration<sup>32</sup>. Amiodarone-induced polyneuromyopathy patients may need surgery. Anesthetic techniques less worsening neuromuscular changes, thus those preferred, would be local-regional blocks with low local anesthetic doses<sup>42</sup>. However, general anesthesia may be needed in several situations. Even not finding any scientific report on amiodarone-general anesthesia interaction triggering or worsening peripheral neuromyopathy, in theory there is this possibility which should be taken into consideration. Agents such as nondepolarizing neuromuscular blockers and glycocorticoids may trigger myopathies impairing skeletal contraction with difficult ventilatory weaning and prolonged tracheal extubation. Neuromuscular blocker monitor should be available in the perioperative period. Premedication with respiratory depressing agents should be avoided in the suspicion of respiratory muscles involvement to prevent restrictive respiratory problems<sup>42</sup>.

Major lab tests available aiming at topographic and etiologic diagnosis to be used in the preoperative period when there are questions about neuromuscular involvement are serum CK levels, electroneuromyography and muscle biopsy with histochemical study.

Other drug interactions involving amiodarone should be considered. Some of them are not uncommon in our daily practice and others are seldom observed. So, amiodarone may significantly increase midazolam duration<sup>43</sup> and lidocaine toxicity<sup>44</sup>, even promoting seizures. Both situations seem to involve liver metabolic changes induced by amiodarone. Amiodarone increases oral anticoagulant free fractions increasing their plasma levels by competition with protein



binding sites<sup>45</sup>. The result is increased anticoagulant activity requiring further care in the indication and induction of spinal blocks. In theory, the risk for neurological complications (extradural hematomas) in these cases seems to be increased. Thiazidic diuretics spoil potassium. Plasma decrease of this ion in patients treated with amiodarone makes them more prone to increased QT interval with a higher chance for severe arrhythmia (*Torsade de Pointes*). Some drugs also increasing QT interval, such as quinidine, procainamide, sotalol, phenothiazines and tricyclic antidepressants should be avoided in association with amiodarone for the same reasons. In addition, clinical indications justifying these associations are very uncommon and, when present, therapeutic alternatives should be considered. Calcium channel blockers tend to induce AVB and are negative inotropics, reason why they should be carefully used in association with amiodarone, for the higher risk for bradyarrhythmias and myocardial depression. The simultaneous use of  $\beta$ -blockers and amiodarone in full therapeutic doses may induce severe bradycardia with the risk for cardiac arrest<sup>46</sup>.

### CONCLUSION

Although being usually safe and effective, amiodarone may induce several side effects, some of them severe, which may be further, worsened by anesthetic-surgical procedures. This is possibly due to interactions between this drug and anesthetic agents, especially associated to general anesthesia. There are reports on severe therapy-resistant bradycardia as well as AVB in different levels. Regional blocks are preferred in association to amiodarone. Patients should be closely monitored, especially during major procedures, and the anesthesiologist should have available vasoactive drugs, such as isoproterenol. In addition, emergency situations may require temporary artificial pacemaker, which may be critical for the success of the procedure.

### REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Singh BN - Amiodarone: Electropharmacologic Properties, em: Vaughan W- Antiarrhythmic Drugs. Berlin: Springer Verlag, 1989;335-364.
02. Ikeda N, Nademanee K, Kannan R et al - Electrophysiologic effects of amiodarone: experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J*, 1984;108:890-898.
03. Podrid PJ - Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med*, 1995;122:689-700.
04. Gallagher JD - Class III Antiarrhythmic Agents: Bretylium, Sotalol, Amiodarone, em: Lynch C III, Clinical Cardiac Electrophysiology: Perioperative Considerations. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996;1247-1264.
05. Haffajee CI, Love JC, Canada AT et al - Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation*, 1983;67:1347-1355.
06. Moreira DAR, Gizzi JC - Antiarrítmicos: Grupos II e III, em: Batlouni M, Ramires JAF - Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular. 1ª Ed, São Paulo, Atheneu, 1999;475-500.
07. Belzer JR - The rational use of intravenous amiodarone in the perioperative period. *Anesthesiology*, 1997;86:974-987.
08. Burns KE, Piliotis E, Garcia BM et al - Amiodarone pulmonary, neuromuscular and ophthalmological toxicity. *Can Respir J*, 2000;7:193-197.
09. Mason JW - Amiodarone. *N Engl J Med*, 1987;316:455-466.
10. Stoetink RK - Cardiac Antidysrhythmic Drugs, em: Stoelting RK - Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 1<sup>st</sup> Ed, Philadelphia, J.B.Lippincott Company, 1987;322-334.
11. Rooney RT, Marijic J, Stommel KA et al - Additive cardiac depression by volatile anesthetics in isolated hearts after chronic amiodarone treatment. *Anesth Analg*, 1995;80:917-924.
12. Gallagher JD, Lieberman RW, Meranze J et al - Amiodarone-induced complications during coronary artery surgery. *Anesthesiology*, 1981;55:186-188.
13. Navalgund AA, Alifimoff JK, Jakymec AJ et al - Amiodarone-induced sinus arrest successfully treated with ephedrine and isoproterenol. *Anesth Analg*, 1986;65:414-416.
14. White CM, Dunn A, Tsikouris J et al - An assessment of the safety of short-term amiodarone therapy in cardiac surgical patients with fentanyl-isoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 1999;89:585-589.
15. Ben-David J, Zipes DP - Torsades de Pointes and proarrhythmia. *Lancet*, 1993;341:1578-1582.
16. Liberman BA, Teasdale SJ - Anaesthesia and amiodarone. *Can Anaesth Soc J*, 1985;32:629-638.
17. Van Dyck M, Baele P, Rennotte MT et al - Should amiodarone be discontinued before cardiac surgery? *Acta Anaesthesiol Belg*, 1988;39:3-10.
18. Perkins MW, Dasta JF, Reilley TE et al - Intraoperative complications in patients receiving amiodarone: characteristics and risk factors. *DICP*, 1989;23:757-763.
19. Chassard D, George M, Guiraud M et al - Relationship between preoperative amiodarone treatment and complications observed during anaesthesia for valvular cardiac surgery. *Can J Anaesth*, 1990;37:251-254.
20. Claxton S, Sinha SN, Donovan S et al - Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. *Aust N Z J Surg*, 2000;70:174-178.
21. Rouleau F, Baudusseau O, Dupuis JM et al - Incidence and timing of thyroid dysfunction with long-term amiodarone therapy. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2001;94:39-43.
22. Hilleman D, Miller MA, Parker R et al - Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy*, 1998;18:138S-145S.
23. Wilson JS, Podrid PJ - Side effects from Amiodarone. *Am Heart J*, 1991;121:158-171.
24. Harjai KJ, Licata AA - Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*, 1997;126:63-73.
25. Loh KC - Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J*, 2000;76:133-140.
26. Meurisse M, Gollogly L, Degauque C et al - Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology, and principles of treatment-review of the literature. *World J Surg*, 2000;24:1377-1385.
27. Sutherland J, Robinson B, Delbridge L - Anaesthesia for amiodarone-induced thyrotoxicosis: a case review. *Anaesth Intensive Care*, 2001;29:24-29.
28. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al - Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery*, 2002;132:1114-1117.

29. Rakita L, Sobol SM, Mostow N et al - Amiodarone pulmonary toxicity. *Am Heart J*, 1983;106:906-916.
30. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM et al - Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, 1990;82: 51-59.
31. Pollak PT - Clinical organ toxicity of antiarrhythmic compounds: ocular and pulmonary manifestations. *Am J Cardiol*, 1999;84: 37R-45R.
32. Harris L, McKenna WJ, Rowland E et al - Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation*, 1983;67:45-51.
33. Richer M, Robert S - Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann Pharmacother*, 1995;29:582-586.
34. Feher J, Vasarhelyi B, Blazovics A - Halothane hepatitis. *Orv Hetil*, 1993;134:1795-1798.
35. Weitz J, Kienle P, Bohrer H et al - Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*, 1997;52:892-895.
36. Martinez-Arizala A, Sobol SM, McCarty GE et al - Amiodarone neuropathy. *Neurology*, 1983;33:643-645.
37. Besser R, Treese N, Bohl J et al - Clinical, neurophysiologic and biopsy findings in neurotoxic amiodarone syndrome. *Med Klin*, 1994;89:367-372.
38. Palakurthy PR, Iyer V, Meckler RJ - Unusual neurotoxicity associated with amiodarone therapy. *Arch Intern Med*, 1987;147: 881-884.
39. Miller B, Skupin A, Rubenfire M et al - Respiratory failure produced by severe procainamide intoxication in a patient with pre-existing peripheral neuropathy caused by amiodarone. *Chest*, 1988;94:663-665.
40. Gepner P, Botto H, Piette AM et al - Hypothyroid myopathy: apropos of a case with a great increase of creatine phosphokinase, myoglobinemia and transient kidney failure. *Rev Med Interne*, 1990;11:165-167.
41. Silva Oropeza E, Peralta Rosado HR, Valero Elizondo C et al - A case of amiodarone and neuromyopathy. *Rev Invest Clin*, 1997;49:135-139.
42. Baur CP, Schlecht R, Jurkat-Rott K et al - Anesthesia in neuromuscular disorders. Part 1: introduction. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2002;37:77-83.
43. Gascon MP, Dayer P, Waldvogel F - Drug interactions of midazolam. *Schweiz Med Wochenschr*, 1989;119:1834-1836.
44. Siegmund JB, Wilson JH, Imhoff TE - Amiodarone interaction with lidocaine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993;21:513-515.
45. Martinowitz U, Rabinovich J, Goldfarb D et al - Interaction between warfarin sodium and amiodarone. *N Engl J Med*, 1981;304:671-672.
46. Frishman WH, Sonnenblick EH - Beta-Adrenergic Blocking Drugs, em: Schlant RC, Alexander RW - Hurst's The Heart, 8<sup>th</sup> Ed, New York, McGraw-Hill, 1994;1:1271-1290.

**RESUMEN**

Ramos G, Ramos Filho J, Pereira E, Gabriel Neto S, Chaves E - Manoseo Peri-Operatorio del Paciente en Uso de Amiodarona

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** *La amiodarona es un antiaritmico bastante eficaz y indicado en el tratamiento de disritmias ventriculares y supraventriculares, motivo por el cual viene siendo extensamente administrada en la práctica clínica. Entretanto, su uso crónico puede estar asociado con serios efectos colaterales, que pueden ser agravados por actos anestésico-cirúrgicos, aumentando el riesgo de los procedimientos. El presente estudio objetiva revisar los principales efectos de la amiodarona y asociarlos a la práctica clínica del anestésista.*

**CONTENIDO:** *Se trató de las principales propiedades de la amiodarona, su uso clínico, bien como los más importantes efectos adversos que pueden aumentar el riesgo quirúrgico de los pacientes en uso de este antiaritmico.*

**CONCLUSIONES:** *La amiodarona, a pesar de habitualmente segura y eficiente, puede presentar efectos adversos exacerbados, especialmente para el aparato cardiovascular, durante procedimientos anestésico-cirúrgicos. Esto se debe posiblemente a las interacciones entre ese fármaco y agentes anestésicos, asociados principalmente a la anestesia general. Hay relatos de bradicárdias graves y resistentes a la terapéutica, bien como bloqueo atrioventricular (BAV) en grados variados. El paciente debe ser rigurosamente monitorizado, especialmente en los procedimientos de grande porte, y el anestésista debe estar amparado en el peri-operatorio con drogas vasoactivas (isoproterenol) y marcapaso cardíaco artificial temporario, que pueden ser fundamentales durante el procedimiento.*