

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Amiodarona numa Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos. Revisão de utilização

Amiodarone in respiratory intensive care unit. Our experience

JORGE DIONÍSIO*, ISABEL PEREIRA*, LUIS TELO** e RAUL AMARAL-MARQUES***

Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos (UCIP). (Responsável: Dr. Raul Amaral-Marques)
Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente - Lisboa. (Director: Prof. Dr. Ramiro Ávila)
Alameda de Linhas de Torres, 117. 1700 Lisboa.

RESUMO

Sendo a amiodarona o fármaco mais utilizado para controle das taquidisritmias supraventriculares na unidade em que trabalhamos, efectuámos um estudo retrospectivo para avaliar a sua eficácia em função da estratégia terapêutica empregue e perfil tóxico.

Foram analisados os processos de 28 doentes tratados com amiodarona parentérica, sendo 23 homens e 5 mulheres, com uma média etária de 68.3 anos, todos com patologia pulmonar e necessidade de ventilação mecânica.

SUMMARY

Amiodarone is the drug most used to control supraventricular tachyarrhythmias in our intensive care unit. A retrospective study was performed to evaluate its efficacy and toxicity.

Clinical records of 28 patients treated with amiodarone were analyzed: 23 were men, 5 were women, with a mean age of 68.3 years, all suffering from lung disease and submitted to mechanical ventilation.

The diagnosed as were atrial fibrillation in 16 patients, supraventricular tachycardia in 7, atrial

- * Assistente Eventual de Pneumologia
- ** Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia
- *** Chefe de Serviço de Pneumologia

Recebido para publicação: 97.12.10

Aceite para publicação: 98.1.12

As arritmias identificadas foram fibrilhação auricular em 16 doentes, taquicardia paroxística supraventricular em 7, flutter auricular em 3 e extrassístolia em 2. A amiodarona foi administrada por via endovenosa na dose de indução de 300 mg em 30 minutos seguida de uma dose média de manutenção de 11 µg/Kg/min durante um tempo médio de administração de 33 horas.

Este fármaco foi considerado inicialmente eficaz em 23 doentes (82,1%), havendo a referir, contudo, a existência de 8 recidivas (28,6%).

Foram detectados 8 casos de toxicidade (28,6%): 4 de bradicardia (14,3%) e 4 de hepatite aguda (14,3%).

Concluimos que apesar de uma eficácia inicial de acordo com a literatura, encontramos um elevado número de recidivas o que nos leva a propor uma modificação na nossa estratégia. O elevado número de doentes com alteração da função hepática levamos a sugerir uma maior vigilância destes parâmetros durante a utilização da amiodarona, principalmente em doentes em cuidados intensivos.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 207-216

Palavras-chave: amiodarona, toxicidade, UCI.

flutter in 3 and extrasistolic in 2.

Amiodarone was used intravenous at the dosage of 300 mg over 30 minutes, followed by a mean dosage of 11 µg/Kg/min given in a mean of 33 hours.

Amiodarone was considered effective in 23 patients (82.1 %), but 8 relapses were observed (28.6%).

Eight cases of acute toxicity were observed (28.6%): 4 patients with bradycardia (14.3%) and 4 with acute hepatitis (14.3%).

We concluded that in spite an initial efficacy, as described in literature, a high number of relapses (28,6%) and an important toxicity (14,3% of patients), imposes a change in the therapeutic strategy and a narrower surveillance of the hepatic function.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (2): 207-216

Key-words: amiodarone, toxicity, ICU.

INTRODUÇÃO

As taquidisritmias supraventriculares são os distúrbios do ritmo cardíaco mais frequentes na Unidade em que trabalhamos. Estas arritmias conduzem ou estão associadas habitualmente a instabilidade hemodinâmica implicando um tratamento agressivo. Na UCIP, a amiodarona é o fármaco mais utilizado para controle das arritmias, pelo que decidimos fazer a revisão da sua utilização, para avaliar a sua eficácia em função da estratégia terapêutica empregue e perfil tóxico.

A amiodarona é um fármaco antiarrítmico habitualmente considerado na classe III. O seu exacto mecanismo de acção não está totalmente esclarecido. O principal efeito da amiodarona no tecido cardíaco é o de atrasar a repolarização, prolongando a duração do potencial de acção e do período refractário efectivo¹.

A amiodarona é um composto iodado absorvido de

forma incompleta pelo tracto gastrointestinal, que se liga às proteínas séricas em 96% e se distribui por todo o organismo, principalmente pelo músculo e tecido adiposo. Apresenta uma semi-vida prolongada; após administração crónica de amiodarona por via oral a semi-vida é, em média, de 50 dias aumentando em função da duração da administração; após uma dose endovenosa em adultos saudáveis a sua semi-vida na fase de eliminação terminal é em média de 25 dias (9 a 44 dias) (1-3).

O padrão excretório da amiodarona e do seu metabolito *N-desethylamiodarona* não foi ainda completamente caracterizado. Após administração oral ou parentérica, a amiodarona é quase totalmente excretada nas fezes presumivelmente por via biliar. A excreção renal é aparentemente negligenciável (1-4).

A amiodarona é um agente eficaz para o tratamento de arritmias ventriculares e supraventriculares. É útil no tratamento das taquicardias paroxísticas supraven-

triculares incluindo as associadas com a Síndrome de Wolf-Parkinson-White, bem como para a conversão aguda e tratamento de fundo da fibrilhação auricular. Pode igualmente ser utilizada para o tratamento das arritmias associadas à cardiomiopatia hipertrófica. É ainda recomendada a sua utilização na taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada. Tem sido referido que aumenta a taxa de sobrevivência em doentes com arritmias assintomáticas pós enfarte agudo do miocárdio (1-19).

A amiodarona pode ser utilizada por via oral ou parentérica. Os esquemas posológicos são variados, sendo as doses utilizadas na Europa habitualmente mais baixas do que as utilizadas nos Estados Unidos da América. No esquema recomendado por Martindale a administração por via oral é iniciada com uma dose alta (600 mg/dia) durante uma semana, seguida de 400 mg/dia durante uma semana e uma dose de manutenção na ordem dos 200 mg/dia ou menos, conforme a resposta do doente (2).

A administração endovenosa é efectuada com uma dose de indução de 5mg/Kg diluída em 100 a 250 mL de dextrose a 5% em água administrada durante 30 minutos, seguida de uma dose de manutenção que varia entre 5 e 20 μ /kg/min. Por indicação do fabricante não deve ser diluída em soro fisiológico por possível incompatibilidade (2,20).

A amiodarona pode apresentar diversos efeitos secundários. A nível cardiovascular pode ser responsável por bradicardia, paragem sinusal, distúrbios da condução e hipotensão após administração endovenosa rápida. Pode afectar a função tiroideia induzindo hipo ou hipertiroidismo. Pode induzir toxicidade pulmonar incluindo pneumonite intersticial e fibrose pulmonar. Está igualmente relacionada com toxicidade hepática, depósitos benignos na córnea, fotossensibilidade cutânea, neuropatia periférica, miopatia, entre outros (2,4,21-31).

MATERIAL E METODOS

Num universo de 315 doentes internados na

Unidade de Cuidados Intensivos Pneumológicos (UCIP) do Hospital de Pulido Valente entre Abril de 1993 e Maio de 1997, foram seleccionados os processos dos 33 doentes (10,5% do total de doentes) com taquidistúrbios que motivaram a utilização de amiodarona por via parentérica, tendo sido avaliados retrospectivamente 28, uma vez que nos restantes não foi possível a consulta do processo hospitalar (doentes já falecidos).

Em todos os doentes avaliámos a idade, sexo, patologias que motivaram a admissão na UCIP, o tipo de arritmia e respectiva frequência ventricular máxima, intervalo de tempo até início de terapêutica, dose administrada e tempo de utilização. Verificámos a evolução da frequência ventricular às 3, 6, 12 e 24 horas. Foram ainda avaliados diversos parâmetros que, de algum modo, poderiam estar relacionados com a arritmia como a temperatura do doente, oxigenação arterial, hemoglobina, cálcemia e magnésio, uso concomitante de fármacos taquicardizantes e patologia cardíaca associada.

Durante o internamento na UCIP procurou-se a existência de efeitos secundários do fármaco.

Os dados foram analisados recorrendo ao teste t de Student para variáveis independentes para comparação de médias e ao qui-quadrado e teste exacto de Fisher para comparação de frequências.

RESULTADOS

Foram analisados os processos de 28 doentes, 23 homens e 5 mulheres, com uma idade média global de 68,3 anos (45-83 anos).

Tratavam-se de doentes graves (Apache II médio de 28,1 e um risco esperado de falecimento de 58,5%) com patologia pulmonar e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

As patologias principais que determinaram o internamento na UCIP estão discriminadas no Quadro I.

Em 23 dos 28 doentes verificou-se a existência de patologia cardiovascular concomitante, confirmada por ecocardiograma:

- Catorze com dilatação das cavidades direitas, em quatro dos quais foi efectuado Ecodoppler cardíaco com presença de hipertensão da artéria pulmonar;
- Quatro com alterações da função ventricular esquerda;
- Dois com dilatação das cavidades esquerdas;
- Dois com valvulopatias;
- Um com hipertensão arterial.

QUADRO I

Patologias que determinaram o internamento

- DPCO agudizada por infecção respiratória	10
- Embolia pulmonar	4
- Sequelas de I.P.	3
- Pneumonia adquirida na comunidade	3
- Pneumonia nosocomial	2
- Neoplasia do pulmão	2
- Outras	4

Dos restantes doentes, dois tinham ecocardiograma normal e em três não havia referência a patologia cardiovascular.

Foram identificados, concomitantemente à patologia pulmonar, diversos tipos de arritmia que motivaram a utilização de amiodarona parentérica:

- Dezasseis doentes com fibrilhação auricular (FA) e resposta ventricular rápida (média 178/min);
- Sete doentes com taquicardia paroxística supra-ventricular (TSV) - frequência cardíaca média de 190/min;
- Três doentes com flutter auricular;
- Dois doentes com extrassístolia ventricular e supraventricular frequente.

A identificação das arritmias foi efectuada por electrocardiograma na maioria das situações. Nas restantes, foi assumida a arritmia apenas baseada na monitorização electrocardiográfica.

O intervalo de tempo médio entre a detecção da arritmia ou a entrada na UCIP e o início da terapêutica foi de 7,1 h variando entre 15 minutos e mais de 48 h.

A dose de indução foi, excepto num caso, de 300 mg de Amiodarona diluídos em 100 mL de dextrose a 5% em água administrada durante 30 minutos, seguida por uma dose de manutenção em 23 doentes. Foi utilizada seringa infusora com 600 mg de Amiodarona diluídos em 50 mL de dextrose 5% em água, e uma dose média de 11,1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ (5-20).

A dose total média administrada foi de 2026 mg, mas com uma grande variabilidade - entre 150 e 9830 mg - durante um tempo de administração médio de 33 horas. Efectuada a revisão de utilização da Amiodarona separando as duas arritmias mais frequentes, não se verificaram diferenças significativas nas doses e tempo de administração utilizadas, conforme se pode constatar no Quadro II.

Em relação ao Quadro II constatou-se um controle da arritmia na maioria das situações, não esquecendo que, concomitantemente com a administração da amiodarona foram tomadas outras medidas que visaram a correcção da hipoxémia ou das alterações do equilíbrio hidroelectrolítico. Para além disso, foram ainda utilizados outros fármacos - por ex. digoxina - concomitantes com a amiodarona em diversas situações e cardioversão eléctrica num caso de fibrilhação.

Nas restantes arritmias a amiodarona foi eficaz em dois casos de flutter, enquanto no terceiro foi necessário cardioversão eléctrica. Nas duas situações de extrassístolia verificou-se uma diminuição da frequência de extrassístoles.

Verificaram-se na totalidade 8 recidivas da arritmia de base, seis das quais após suspensão da terapêutica endovenosa nas 1^{as} 24 horas. O Quadro III mostra as situações em que ocorreram a recidiva e as atitudes tomadas.

Ao analisar os cinco doentes com FA que apresentavam recidiva verificámos que tinha sido administrada uma dose média de 876 mg durante 12,3 horas e dois doentes não tinham continuado terapêutica com amiodarona oral, enquanto que no grupo que não recidivou a dose média foi de 1869 mg durante 30,5 horas e três doentes não fizeram terapêutica oral. Apesar destes valores as diferenças obtidas não apresentavam significado estatístico. Foram avaliados

QUADRO II

Doses e resultados da administração de amiodarona

	FA (n:16)	T S V (n:7)	
Dose indução	300 mg/100-30'	300 mg/100 - 30'	=
Dose manutenção	10,4 ± 6 µ/kg/min	11,25 ± 6,3 µ/kg/min	N.S.
Dose total	1558 ± 1816 mg	1615 ± 2621 mg	N.S.
Duração adm.	24,8 ± 37h	23,5 ± 38 h	N.S.
Eficácia - 3h	Manutenção da f.v. - 2 Diminuição da f.v. - 3 Ritmo sinusal - 11*	Mautenção da f.v. - 3 Diminuição da f.v. - 4	=
Eficácia - 24h	Diminuição da f.v. - 1 Ritmo sinusal - 15*	Manutenção da f.v. - 2 Diminuição da f.v. - 5	=
Eficácia - 24h	14/16* - 87,5%	5/7 - 71,4%	N.S.

f.v. - frequência ventricular; p.o. - per os

* Um doente converteu a ritmo sinusal com cardioversão eléctrica durante o uso de Amiodarona

QUADRO III

Recidivas após terapêutica com amiodarona

Arritmia	Amiod. ev	Amiod po	Recidiva	Atitude/Comentário
FA	7h 900 mg	sim	Periodos de FA alternados com ritmo sinusal	Manutenção terap. Oral -FA com resposta controlada
FA	24 h 1800 mg	não	suspensa por toxicidade hepática	Digoxina Verapamil
FA	28 h 1030 mg	sim	Periodos de FA alternados com ritmo sinusal *	Amiodarona ev - controle transitório
FA	2 h 350 mg	sim	Recidiva as 24 h após suspensão	Amiodarona ev - c/eficácia
FA	30 min 300 mg	não	Recidiva as 48 h após suspensão	Amiodarona oral
Flutter	150 h 5358 mg	não	Recidiva durante a administração de Amiodarona	Associação de Digoxina e Diltiazem
TSV	12 h 630 mg	não	Recidiva às 12 h após suspensão	Amiodarona ev - s/eficácia Falecido
TSV	30 min 150 mg	sim	Recidiva as 24 h após suspensão	Continuação com amiodarona oral

* Doente com FA crónica

QUADRO IV

Factores associados com as arritmias

		Total n: 28	FA n: 16	TSV n: 7	Comparação FA vs TSV
Temperatura	Normal 37,3°-38,6°	20 8	13 3	3 4	N.S.
Oxigenação	≥ 90% < 90%	20 8	10 6	6 1	N.S.
Hemoglobina	≥ 12 gr < 90%	19 9	13 3	4 3	N.S.
Potássio	Normal Alterado	21 7	14 2	3 4	Fisher (p= 0,045)
Magnésio	Normal Alterado	22 6	14 2	4 3	N.S.
Aminas vasoactivas		13	5	4	N.S.
Aminofilina	Niv terap. Niv tóxicos	22 3	12 1	6 1	-

ainda diversos factores desencadeantes ou perpetuantes das disritmias que se salientam no Quadro IV.

O Quadro IV mostra que a taquicardia paroxística supraventricular está mais frequentemente relacionada com níveis anormais de temperatura, hemoglobina, potássio e magnésio do que a fibrilhação auricular. No entanto, apenas a diferença na frequência de alterações do potássio tem algum significado estatístico mas, mesmo assim, a relevância estatística destes dados deve ser encarada prudentemente, atendendo ao pequeno número da amostra estudada.

A utilização concomitante de aminas vasoactivas verifica-se em cerca de metade dos casos, realçando a gravidade da situações clínicas e podendo ter alguma influência no aparecimento de arritmias principalmente na TSV.

Foram detectados nos 7 dias subsequentes ao início da terapêutica, oito doentes com efeitos secundários provavelmente relacionados com a administração de amiodarona:

- em quatro doentes verificou-se a presença de bradicardia, um dos quais com prolongamento do intervalo QT e que cedeu após a suspensão do fármaco;
- em quatro doentes foram encontradas alterações súbitas da função hepática características de hepatite aguda - subida brusca (anteriormente normal) das enzimas hepáticas e desidrogenase láctica (LDH). Não foram avaliados sintomas, uma vez que eram doentes sob ventilação mecânica. Atendendo à raridade de casos descritos na literatura de hepatite aguda após amiodarona parentérica descrevem-se com mais pormenor os quatro casos.

Em três doentes não foi encontrada outra explicação para a subida das enzimas hepática que se verificaram nas 48 horas após a introdução da amiodarona, nomeadamente não houve alterações da oxigenação, variações da hemoglobina ou oscilações tensionais significativas durante este período. Em dois destes

AMIODARONA NUMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS PNEUMOLÓGICOS. REVISÃO DE UTILIZAÇÃO

doentes o fármaco foi suspenso e apenas em um não houve suspensão imediata porque, inicialmente, não se atribuíram as alterações da função hepática à administração de amiodarona. Nos três doentes verificou-se uma normalização da função hepática entre a segunda e a terceira semanas após a suspensão do fármaco. No quarto doente, apesar de uma subida enzimática semelhante à dos outros doentes, verificou-se concomitante-

Caso 1 – Homem com TSV - 7428 mg de Amiodarona administrados durante 108 horas entre o dia 0 e o dia 4.

	TGO	TGP	Bil T	LDH	F. Alc.	γGT
Dia 0	7	12	0.7	230		
Dia 1	33	101	1.9	506		
Dia 2	68	117	1.9	620		
Dia 3	651	1474	1.2	1614		414
Dia 4	192	971	1.3	785		
Dia 5	138	682	1.8	511		
Dia 6	37	398	1.2	419		
Dia 8	21	147	2.5	465		
Dia 11	15	42	2.0	363		

Caso 2 – Homem com FA - 330 mg de Amiodarona administrados durante 3 horas, entre o dia 0 e o dia 1.

	TGO	TGP	Bil T	LDH	F. Alc.	γGT
Dia 0	15	11	0.7	380		
Dia 1	449	501	0.8	511		124
Dia 2	194	397	0.8	436	60	111
Dia 3	66	240	0.5	297		
Dia 4	41	193	0.5	577		
Dia 9	14	73		234		
Dia 12	8	52		208		

Caso 3 – Homem com flutter auricular - 2010 mg de Amiodarona administrados durante 42 horas, entre o dia 0 e o dia 3.

	TGO	TGP	Bil T	LDH	F. Alc.	γGT
Dia 0	25	19	0.5	258		
Dia 1	511	307	2.1	1906		
Dia 2	2210	1356	1.6	7580	399	90
Dia 3	620	703		477		
Dia 8	75	216	1.6	432		
Dia 15	32	53	0.7	326		
Dia 23	29	27	0.7	289	147	69

Caso 4 – Homem com FA – 1800 mg de Amiodarona administrados durante 24 horas, entre o dia 0 e o dia 2

	TGO	TGP	Bil T	LDH	F. Alc.	γGT
Dia 0	14	22	0,3	258		
Dia 1	26	24		341		
Dia 2	72	69		540		
Dia 3	690	853	0,7	1712		
Dia 4	701	856		2383	79	20
Dia 5	717	494	1,1	1149		

Nota: doente falecido ao 5º dia em falência multiorgânica

Notas: TGO - Transaminase glutâmico-oxalacética: normal: < 40 U/L
 TGP - Transaminase glutâmico-pirúvica: normal: < 37 U/L
 F. Alc - Fosfatase Alcalina: normal 98-279 U/L
 γGT - γ-glutamil-transpeptidase: normal 11-50 U/L
 LDH - Desidrogenase láctica: normal 250-450 U/L
 Bil T - Bilirrubina total: normal 0-1,0 mg/dl
 Dia 0 - Dia prévio à administração de amiodarona

mente um agravamento clínico com leucocitose e alterações da função renal, vindo a falecer três dias depois num quadro de sepsis e falência multiorgânica.

DISCUSSÃO

Na utilização de amiodarona por via endovenosa utilizámos uma dose de indução de 300 mg diluída em 100 mL de dextrose em água seguida de uma dose de manutenção que variou entre 5 e 20 µg/Kg/min diluída em 50 mL de dextrose em água através de seringa infusora; verificámos que as doses utilizadas na literatura consultada foram similares (2,3,8,10) havendo, apenas num estudo, a utilização de uma dose maior de indução (11).

Verificámos uma eficácia global de 82,1 %, sendo de 87,5% nos casos de fibrilhação auricular e de 71,4% nos de taquicardia paroxística supraventricular em comparação com uma eficácia apresentada na literatura variando entre 55 e 92% para a conversão a ritmo sinusal na fibrilhação auricular (8,11,14,18) e de 61 a 100% na conversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares (18,19). Estes dados reflectem uma eficácia global de acordo com as encontradas por

outros autores em estudos controlados. Na nossa casuística encontramos 8 (28,6%) recidivas após terapêutica com amiodarona, números estes substancialmente mais elevados do que os referenciados na literatura, 4,2% às 24 horas (14) e de 11,8 % aos 15 dias (8). Apesar das populações estudadas não serem obviamente semelhantes, a diferença na percentagem de recidivas poderá ser explicada pela gravidade dos nossos doentes (APACHE II médio de 28,1 e um R de 58,5%, todos com ventilação mecânica) ou na suspensão precoce da amiodarona intravenosa, uma vez que cinco desses doentes suspenderam o fármaco antes de 12 horas de terapêutica.

Os doentes que recidivaram a FA efectuaram uma menor dose de amiodarona durante um período de tempo mais curto do que os doentes que não recidivaram a FA, apesar de esta diferença não ser estatisticamente significativa. Mesmo assim, poderão estas diferenças ser a razão de uma maior taxa de recidivas nos nossos doentes, do que a verificada na literatura consultada.

No respeitante à toxicidade, os 4 casos de bradicardia (14,3%) é apenas discretamente superior à habitualmente referenciada na literatura, 1 a 10%, podendo esta diferença ser explicada apenas pelo pequeno

número da população estudada na nossa série. No referente aos 4 casos de hepatite aguda, a sua frequência é substancialmente superior à habitualmente referida por outros autores. A amiodarona tem sido associada com um aumento transitório de 2 a 3 vezes a concentração plasmática dos enzimas hepáticos na fase inicial do tratamento, podendo a incidência destes casos ir até 20% (28). Raras ocorrências de hepatite aguda têm sido encontradas na literatura (5,28), havendo vários casos descritos em artigos, publicados recentemente após administração prolongada de amiodarona oral (22,23,25-27,30), e apenas quatro casos encontrados na bibliografia consultada após amiodarona parentérica (24,29,31). Sendo de referir que numa pesquisa bibliográfica em Medline de 1993 a Abril de 1997 apenas foram descritos dois casos (29,3).

A existência destes casos de hepatite aguda após amiodarona parentérica, reversíveis com a suspensão do fármaco, poderá ser explicada através do ambiente

em cuidados intensivos (com doentes polimedicados e situação clínica crítica) e pela detecção precoce destas alterações através da avaliação analítica diária. A elevada percentagem de doentes com alteração da função hepática na nossa série leva-nos a sugerir uma maior vigilância destes parâmetros durante a utilização da amiodarona, principalmente em doentes em cuidados intensivos.

Apesar de uma eficácia inicial de acordo com a literatura, o elevado número de recidivas eventualmente relacionáveis com tempos e doses terapêuticas mais curtas, levou-nos a introduzir modificações na nossa estratégia que consistiu na implementação de um protocolo (32) de transição de amiodarona endovenosa para oral, implicando de maiores doses de impregnação em menos tempo e obrigando a uma maior uniformização terapêutica, o que poderá vir a permitir analisar futuramente se esta medida se revelou adequada.

BIBLIOGRAFIA

1. AHFS. American Hospital Formulary Service Ed. McEvoy G K;1034-1044, 1995.
2. MARTINDALE. The Extra Pharmacopoeia Thirty-first edition. Ed. Reynolds J.; 817 - 819, 1996.
3. PODRID P. Amiodarone: Reevaluation of an Old Drug; *Ann Intern Med.* 122: 689- 700, 1995.
4. SINGH B. Antiarrhythmic actions of Amiodarone: A profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol* 78 (suppl 4A): 41-53, 1996.
5. MASON J. Amiodarone. *N Engl J Med.* 316: 455-66, 1987.
6. COUNIHAM P, MCKENNA W. Risk-benefit assesement of amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias. *Drug Safety.* 5: 286-304, 1990.
7. KATRISIS D, CAMM A. Amiodarone in long term prophylaxis. *Drugs* 41 (suppl 2): 54-66, 1991.
8. GALVE E, RIUS T, BALLESTER R et al.. Intravenous amiodarone in treatment of recent onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *JACC.* 27, 5: 1079- 82, 1996.
9. ZAREMBSKI D, NOLAN P, SLACK M et al.. Treatment of resistant atrial fibrillation. A meta-analysis comparing amiodarone and flecainide. *Arch Inter Med,* 155, 1885-1891, 1995.
10. KERIN N, FAITEL K, NAINI M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs Quinidine for conversion of Atrial Fibrillation. *Arch Inter Med,* 156: 49-53, 1996.
11. DONOVAN K, POWER B, HOCKINGS B et al. Intravenous Flecainide versus Amiodarone for recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 75: 693-7, 1995.
12. SIPHER M, CAMM J. Atrial Fibrillation: maintenance of sinus rhythm versus rate control. *Am J Cardiol.* 77: 24A-37A, 1996.
13. UKANI Z, EZEKOWITZ M. Contemporary management of atrial fibrillation. *Med Clin North Am,* 79, 5:1135-54, 1995.
14. HOU Z-Y, CHANG M-S, CHEN C-Y et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. *Eur Heart Jouinal* 16: 521-28, 1995.
15. FRESCO C, PROCLEMER A et al. Management of recent onset atrial fibrillation *Eur Heart Journal* 17 Suppl C: 41-47, 1996.
16. LEENHARDT A, THOMAS O COUMEL P. Traitement pharmacologique de la fibrillation auriculaire *Arch Mal Coeur,* 90 (1): 41-6, 1997.
17. Stevenson W. Mechanisms and management of arrhythmias in

- heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 10: 274-281, 1995.
18. CYBULSKY J, KULAKOWSKY P, MAKOWSKA E et al. Intravenous amiodarone is safe and seems to be effective in termination of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Clin - Cardiol* 19 (7): 563-6, 1996.
19. VIETTI-RAMUS G, VEGLIO F, MARCHISIO U et al. Efficacy and safety of short intravenous amiodarone in supraventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol* 35 (1): 77-85, 1992.
20. FROES F, SÁ J. Protocolo de administração de fármacos em perfusão contínua. *R Port Med Intensiva*, 1(1):55-66, 1992.
21. MENDONÇA C, PEREIRA A, LONGO S et al. Amiodarona e Pulmão. *Rev Port Cardiol*, 15(10): 745-54, 1996.
22. RIGAS B, ROSENFELD L, BARWICK K et al. Amiodarone Hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Int Med* 104: 348-51, 1986.
23. SIMON J, MANLEY P, BRIEN J et al. Amiodarone hepatotoxicity simulating alcoholic liver disease. *N Eng J Med* 311:167-72, 1984.
24. PYE M, NORTHCOTE R, COBRE S. Acute hepatitis after parenteral amiodarone administration. *Br Heart J* 59: 690-1, 1988.
25. RINDER H, LOVE J, WEXLER R. Amiodarone hepatotoxicity. *N Eng J Med* 314: 318-9, 1986.
26. LIM P, TREWBY P, STOREY G et al. Neuropathy and fatal hepatitis in a patient receiving amiodarone. *British Medical Journal*, 288,1638-9, 1984.
27. MORDE R, VALENZUELA G, GEENWALD T et al. Amiodarone-induced liver toxicity. *Ann Int Med* 109: 838-40, 1988.
28. GILL J, RENNIE H, FITTON A. Amiodarone an overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 43 (1): 69 - 110, 1992.
29. RHODES A, EASTWOOD J, SMITH S. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut* 34(4): 565-6, 1993.
30. RICHER M, ROBERT S. Fatal hepatotoxicity following oral administration of amiodarone. *Ann-Pharmacother* 29(6): 582-6, 1995.
31. PANIAGUA-CLUSELLS J., ARCUSA-GAVALDA R., GOMA-MASIP F et al. Hepatitis aguda por amiodarona intravenosa. *Rev-Esp-Cardiol*, 49(5): 384-5, 1996.
32. EVANS N, PARK G. Algorithms for rational prescribing in the critically ill. Ed. Blackwell Healthcare communications Ltd; 4-5, 1997.