

# Alta Dose de Amiodarona em Curto Período Reduz Incidência de Fibrilação Atrial e Flutter Atrial no Pós-Operatório de Cirurgia de Revascularização Miocárdica

## *High Dose of Amiodarone in a Short-Term Period Reduces The Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation and Atrial Flutter*

Rafael Vieira Alcalde, João Carlos Guaragna, Luiz Carlos Bodanese, Iran Castro, Eliana Sussenbach, Roberta Noer, Marco Antônio Goldani, Flávia Feier, João Batista Petracco  
*Hospital São Lucas da PUCRS e Programa de Pós-Graduação da Fundação Universitária de Cardiologia - Porto Alegre, RS*

### OBJETIVOS

Avaliar se a administração de amiodarona, em doses altas e curso rápido, reduz a incidência de fibrilação ou flutter atrial, após cirurgia de revascularização miocárdica e se reduz, também, o tempo de internação hospitalar.

### MÉTODOS

A amostra se constituiu de 93 pacientes randomizados, em estudo duplo-cego, para receberem amiodarona (46 pacientes) ou placebo (47 pacientes). A terapia consistia na aplicação de 600mg de amiodarona, três vezes ao dia, iniciada no mínimo 30 horas e no máximo 56 horas antes da cirurgia.

### RESULTADOS

Fibrilação ou flutter atrial no pós-operatório ocorreu em 8 dos 46 pacientes no grupo amiodarona (17,4%) e em 19 dos 47 pacientes no grupo placebo (40,4%) ( $p=0,027$ ). A dose média de amiodarona foi de 2,8g. Os pacientes do grupo amiodarona ficaram hospitalizados por  $8,9\pm 3,1$  dias, enquanto a internação dos pacientes do grupo placebo foi de  $11,4\pm 8,7$  dias ( $p=0,07$ ). O tempo de internação foi significativamente prolongado nos pacientes que desenvolveram fibrilação ou flutter atrial após a cirurgia, independente do grupo randomizado.

### CONCLUSÃO

Esta nova alternativa de administração de amiodarona em alta dose e por um curto período, antes da cirurgia de revascularização miocárdica, reduz a incidência de fibrilação ou flutter atrial no pós-operatório desta cirurgia.

### PALAVRAS-CHAVE

Amiodarona, fibrilação atrial, flutter atrial e cirurgia de revascularização miocárdica.

### OBJECTIVE

To investigate whether oral amiodarone administered before surgery for a short period in high dose would reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation or atrial flutter and reduces the length of hospital stay.

### METHODS

In the double-blind, randomized study, 93 patients were given either oral amiodarone (46 patients) or placebo (47 patients). Therapy consisted of 600mg of amiodarone three times a day, started at minimum 30 hours and at maximum 56 hours before surgery.

### RESULTS

Postoperative atrial fibrillation or atrial flutter occurred in 8 of 46 patients in the amiodarone group (17.4%) and 19 of the 47 patients in the placebo group (40.4%) ( $p=0.027$ ). The mean dose of amiodarone was 2.8g. Patients in the amiodarone group were hospitalized for  $8.9\pm 3.1$  days and patients in the placebo group were hospitalized for  $11.4\pm 8.7$  days ( $p=0.07$ ). The hospital length were significantly prolonged in patients who developed atrial arrhythmias after surgery, despite the treatment received. ( $p<0.001$ ).

### CONCLUSION

This new alternative way of using amiodarone in high dose and in a short-term period before surgery reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation or atrial flutter in coronary artery bypass graft surgery.

### KEY WORDS

Amiodarone, Atrial fibrillation, Atrial flutter and Coronary Artery Bypass Graft Surgery.

A incidência de arritmias supraventriculares (fibrilação ou flutter atrial) no pós-operatório é alta, alcançando até 53% dos casos<sup>1</sup> após cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Pacientes que desenvolvem fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial (FLU), além dos sintomas, geralmente desenvolvem comorbidades, prolongando o tempo de internação hospitalar e os custos<sup>2</sup>. Muitos métodos profiláticos para a redução das arritmias supraventriculares, especialmente FA, vêm sendo investigados com resultados animadores<sup>3</sup>. Uso profilático de amiodarona vem mostrando ser efetivo em minimizar a incidência de FA<sup>1,4-10</sup>. Entretanto, a não existência de uma dose homogênea, período de tratamento e via de administração observada nos diferentes estudos clínicos, fazem com que se torne difícil a utilização de amiodarona como método profilático. Estudos utilizando amiodarona, por via oral, têm um longo período de administração antes da cirurgia, o que dificulta a aplicação no nosso meio. Portanto, os objetivos deste estudo são avaliar se a aplicação de 1.800mg/dia de amiodarona, iniciada no mínimo 30 horas e no máximo 56 horas antes da cirurgia é capaz de reduzir a incidência de fibrilação ou flutter atrial e verificar o tempo de internação hospitalar entre os grupos.

## MÉTODOS

*População de pacientes* - Noventa e três pacientes em ritmo sinusal, com cirurgia de revascularização miocárdica agendada eletivamente, foram randomizados para receberem 1.800mg/dia de amiodarona ou placebo. Todos os pacientes submeteram-se a CRM convencional.

Os pacientes eram excluídos do estudo, se apresentassem um ou mais dos seguintes critérios: história de uso de agentes antiarrítmicos classe I ou III nos últimos 6 meses; história de fibrilação ou flutter atrial; história de toxicidade com amiodarona; participação em outro protocolo de estudo clínico; tireoideopatia não tratada; elevação quatro vezes acima do valor de referência de transaminases hepáticas; apresentação com bloqueio átrio-ventricular de segundo ou terceiro grau; frequência cardíaca abaixo de 50 batimentos por minuto ou pressão arterial sistólica abaixo de 100mmHg; insuficiência cardíaca descompensada; uso de marcapasso; realização de troca valvar concomitante com a CRM e fração de ejeção inferior a 40%.

*Desenho do estudo* - Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição local. Os pacientes que consentiram foram randomizados para receberem a medicação do estudo no mesmo dia. Amiodarona foi prescrita na dose de 600mg três vezes ao dia, iniciando no mínimo 30 horas e no máximo 56 horas antes da cirurgia.

A medicação placebo era idêntica, em aparência, à amiodarona. Outras medicações de terapia convencional não foram modificadas pelo protocolo.

Todos os pacientes foram submetidos a CRM com circulação extra-corpórea e o procedimento anestésico foi similar para todos. A opção do uso da artéria torácica interna foi deixada a critério da equipe clínica e cirúrgica. Após a cirurgia, os pacientes foram admitidos na unidade de cuidados intensivos (UCI) e todos os procedimentos seguiram a rotina do serviço. Os pacientes mantiveram-se sob monitorização eletrocardiográfica contínua até a alta da UCI para a enfermaria, sendo então monitorados através de exames clínicos diários e eletrocardiogramas.

Eletrocardiogramas adicionais eram realizados quando o paciente apresentasse sintomas, como palpitações e/ou suspeição de arritmias. Não se realizou telemetria nos pacientes até a alta hospitalar.

Foram analisados no pós-operatório os desfechos de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, sangramento, acidente vascular encefálico, fibrilação atrial e flutter atrial.

O desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de fibrilação ou flutter atrial, registrado através do eletrocardiograma e analisado por dois cardiologistas, no período pós-operatório, até a alta hospitalar. O desfecho secundário foi o tempo de internação hospitalar.

Para ser considerado desfecho primário, o episódio deveria ter duração de, no mínimo, 10 minutos ou, se inferior a este tempo, ter causado instabilidade hemodinâmica. Fibrilação atrial foi caracterizada no eletrocardiograma, por ausência de ondas P, antes de cada complexo QRS e uma frequência ventricular irregular. Flutter atrial foi caracterizado, no eletrocardiograma, por ausência de ondas P, presença de ondas f bifásicas, podendo ser com bloqueio atrioventricular fixo ou variável. Tratamento para a taquiarritmia supraventricular não foi controlado pelo estudo. Todos os pacientes foram seguidos no período hospitalar.

*Análise estatística* - Os dados foram analisados com base na intenção de tratar. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e comparadas pelo teste *t* de Student, e as variáveis categóricas foram expressas em proporção e comparadas pelos testes de qui-quadrado e Fischer. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os testes foram realizados utilizando software SPSS, versão 11.0.1 (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

Um total de 93 pacientes foram randomizados neste estudo. Vinte e oito características basais foram coletadas. As características basais mais representativas estão representadas na tabela 1, refletindo similaridade entre os dois grupos. Idade, função ventricular e comorbidades foram idênticas nos dois grupos. Aproximadamente 75% da população do estudo estava em uso de beta-bloqueadores antes da cirurgia. Características cirúrgicas são mostradas na tabela 2, não havendo diferença entre os grupos. Revascularização completa foi realizada em

**Tabela 1 - Características basais**

|                       | Amiodarona<br>(n=46) | Placebo<br>(n=47) | p    |
|-----------------------|----------------------|-------------------|------|
| Idade (anos)          | 61,0 ± 10,1          | 61,1 ± 10,5       | 0,76 |
| Sexo masculino(%)     | 63,0                 | 70,2              | 0,61 |
| Angina instável (%)   | 32,6                 | 38,3              | 0,72 |
| História IAM (%)      | 32,6                 | 51,1              | 0,11 |
| Diabetes mellitus (%) | 23,9                 | 21,3              | 0,95 |
| Hipertensão (%)       | 87,0                 | 78,7              | 0,41 |
| IC III ou IV (%)      | 6,5                  | 10,6              | 0,73 |
| Beta-bloqueador (%)   | 73,9                 | 74,5              | 1,00 |
| Bloqueador cálcio(%)  | 19,6                 | 10,6              | 0,36 |
| Lesão de TCE (%)      | 15,2                 | 12,8              | 0,97 |
| FV (bpm)              | 63,8 ± 8,2           | 63,7 ± 8,2        | 0,98 |
| Fração de ejeção (%)  | 54,2 ± 10,1          | 52,1 ± 10,1       | 0,37 |

*IAM – infarto agudo do miocárdio; IC – insuficiência cardíaca; TCE – tronco coronária esquerda; FV – frequência ventricular; bpm – batimentos por minuto.*

90 pacientes (96,7%), não havendo diferenças entre o grupo amiodarona e grupo placebo.

A dose média de amiodarona foi de 2,8±0,7g. A droga do estudo foi interrompida precocemente em dois pacientes, sendo um do grupo amiodarona e outro do grupo placebo, devido a efeitos adversos gastrointestinais, que foram epigastralgia e diarreia. Nenhum outro efeito adverso foi relacionado com a medicação do estudo. A dose média de amiodarona nos pacientes que desenvolveram fibrilação ou flutter atrial no pós-operatório foi de 2,6±0,7g versus 2,9±0,7g, naqueles pacientes que se mantiveram em ritmo sinusal (p=0,37).

Fibrilação atrial ou flutter atrial ocorreram em 8 pacientes (17,4%) randomizados para o grupo amiodarona e em 19 pacientes (40,4%) randomizados para o grupo placebo, (p=0,027), representando uma redução relativa de risco de 56%. Todos os 27 pacientes que desenvolveram fibrilação ou flutter atrial no pós-operatório receberam alta hospitalar em ritmo sinusal.

O tempo de internação hospitalar mostrou uma tendência a ser menor no grupo amiodarona: 8,9±3,1 dias versus 11,5±8,7 dias no grupo placebo (p=0,07). A ocorrência de fibrilação ou flutter atrial esteve associada a um aumento no período de internação, independente da randomização, sendo de 14,5±10,4 dias para os pacientes que desenvolveram arritmias e de 8,3±2,3 dias para os pacientes que se mantiveram em ritmo sinusal (p<0.001).

**Tabela 2 - Características operatórias**

|                                | Amiodarona<br>(n=46) | Placebo<br>(n=47) | P    |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|------|
| Circulação extra-corpórea(min) | 81,2 ± 28,2          | 81,6 ± 29,2       | 0,94 |
| Pinçamento aórtico (min)       | 48,0 ± 16,2          | 49,1 ± 18,6       | 0,76 |
| Ponte safena(nº/paciente)      | 2,9 ± 1,1            | 2,65 ± 1,1        | 0,89 |
| Artéria torácica interna(%)    | 87,0                 | 72,3              | 0,14 |

Complicações não fatais no pós-operatório foram similares nos grupos amiodarona e placebo (tab. 3). Houve um significativo maior número de complicações no pós-operatório naqueles pacientes que desenvolveram fibrilação ou flutter atrial, independente da randomização, principalmente em relação ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Infarto do miocárdio peri-operatório apresentou tendência de ser mais freqüente no grupo que desenvolveu fibrilação ou flutter atrial (tab. 4).

**Tabela 3 - Complicações no pós-operatório**

|                            | Amiodarona<br>(n=46) | Placebo<br>(n=47) | P    |
|----------------------------|----------------------|-------------------|------|
| Insuficiência cardíaca (%) | 21,7                 | 31,9              | 0,38 |
| Isquemia cerebral (%)      | 2,3                  | 2,2               | 1,00 |
| Sangramento (%)            | 19,6                 | 25,5              | 0,66 |
| Infarto do miocárdio (%)   | 17,4                 | 19,1              | 0,89 |

**Tabela 4 - Complicações no pós-operatório**

|                           | Fibrilação ou<br>flutter atrial<br>(n=27) | Sinusal<br>(n=66) | p     |
|---------------------------|---|-------------------|-------|
| Insuficiência cardíaca(%) | 52,0                                      | 20,6              | <0,01 |
| Isquemia cerebral (%)     | 3,8                                       | 1,6               | 0,72  |
| Sangramento (%)           | 25,9                                      | 21,2              | 0,83  |
| Infarto do miocárdio(%)   | 29,6                                      | 13,6              | 0,13  |

## DISCUSSÃO

Neste estudo, propôs-se a dose de amiodarona 600mg, administrada com intervalo de 8 horas por via oral, podendo variar a dose total de 1.800mg/dia até 4.200mg/dia. Não foi administrado fármaco do estudo, amiodarona, no transoperatório, nem depois da cirurgia. O uso profilático de amiodarona via oral, na dose de 1.800mg/dia, com uma dose média total de 2.800mg, administrada no pré-operatório, em um tempo curto – máximo 56 horas antes da cirurgia – mostrou ser efetivo e seguro na redução da incidência de fibrilação atrial ou flutter atrial, apresentando uma redução de risco de aproximadamente 56%.

O fato que difere este trabalho dos demais descritos na literatura é o curto espaço de tempo do tratamento, associado à ausência de uso de droga do estudo durante e após a cirurgia. Outra diferença é a dose elevada, a mais alta da literatura, sem efeitos adversos significativos.

Dauod e cols.<sup>1</sup> demonstraram uma redução na incidência da fibrilação atrial de 54% com uso de amiodarona oral com dose média de 4,8g. Maras e cols.<sup>7</sup> utilizaram dose única, via oral, de 1.200mg um dia antes da cirurgia e manutenção com 200mg/dia até o sétimo dia do pós-operatório, mostrando uma redução significativa na incidência de fibrilação atrial apenas no grupo de pacientes idosos (26,7% vs 43,1%). A dose de amiodarona, utilizada por Katariya e cols.<sup>8</sup>, foi de 600mg/dia, iniciada no primeiro dia do pós-operatório e mantida até a alta hospitalar, mostrando uma redução na incidência de fibrilação atrial de 19,7% no grupo

controle para 4,7% no grupo que utilizou amiodarona.

No estudo AFIST<sup>11</sup>, havia dois diferentes tratamentos com amiodarona. Um grupo recebia uma carga rápida – 1.600mg um dia antes da cirurgia, 1.200mg no dia da cirurgia e 800mg a partir do primeiro dia do pós-operatório até o quarto dia. O outro grupo começava a receber amiodarona cinco dias antes da cirurgia, na dose de 600mg/dia; no dia da cirurgia, recebia 800mg; e, após, mantinha a dose de 800mg/dia até o quarto dia do pós-operatório. Na análise, os dois tipos de tratamento foram agrupados, mostrando uma redução na incidência de fibrilação atrial a favor do grupo amiodarona, conferindo uma redução de risco de 61%.

White e cols.<sup>10</sup> compararam duas estratégias de uso profilático de amiodarona via oral. O primeiro grupo recebeu amiodarona via oral, iniciando cinco dias antes da cirurgia, sendo mantida até totalizar 7g; o outro grupo recebeu ataque rápido de amiodarona, a partir do dia anterior da cirurgia, na dose de 1.600mg, e mantido com 800mg/dia até totalizar 6g e o terceiro grupo recebeu placebo. Pacientes que receberam 7g apresentaram uma significativa redução de risco de 48,4% para ocorrência de fibrilação atrial, quando comparado com placebo, enquanto que os pacientes que receberam 6g de amiodarona apresentaram uma redução de risco de 34% (p=0,054).

Certamente, o fato de se necessitar de apenas dois dias de pré-operatório para ser iniciada a profilaxia da fibrilação ou flutter atrial, ajuda a tornar este método com maior aplicabilidade, já que um dos principais empecilhos para o não uso de amiodarona como profilaxia é o grande tempo necessário de uso do fármaco no pré-operatório, ou o uso iniciado no pós-operatório imediato que, muitas vezes, vem associado à grande instabilidade hemodinâmica, limitando, assim, o seu uso nestas situações.

Não foi encontrada diferença significativa no tempo de internação hospitalar. Os estudos sobre amiodarona são consistentes na redução da fibrilação atrial; porém, em relação ao tempo de permanência hospitalar, os resultados são bastante diversos. O tempo de permanência hospitalar, no estudo de White e cols.<sup>10</sup>, foi similar nos três grupos de pacientes, com média de 9,4; 9,3 e 9 dias para o grupo placebo, amiodarona carga lenta e carga rápida, respectivamente. Daoud e cols.<sup>1</sup>, entretanto, mostraram redução significativa de 7,9 dias no grupo placebo, para 6,5 dias no grupo amiodarona. Outros autores como Dorge e cols.<sup>5</sup>, Guarnieriecols.<sup>6</sup>, Maras e cols.<sup>7</sup> e Solomon e cols.<sup>9</sup> não encontraram diminuição significativa no tempo de internação hospitalar, enquanto autores como Katariya e cols.<sup>8</sup> e Lee e cols.<sup>4</sup> mostraram um efeito favorável da amiodarona para diminuir o tempo de internação

hospitalar. Quando se realiza uma análise conjunta destes estudos, verifica-se uma redução significativa no tempo de internação hospitalar, com uma diferença de -0,91 dias com IC 95% (-1,59 a -0,23)<sup>3</sup>, a favor da amiodarona.

Quando foram analisados os pacientes que desenvolveram fibrilação ou flutter atrial, independente do grupo alocado para o tratamento, verificou-se que os pacientes que desenvolveram, em algum momento, episódio de fibrilação ou flutter atrial, apresentaram um maior tempo de permanência no UCI, bem como maior tempo de permanência hospitalar. Esses achados são concordantes com vários estudos na literatura que revelaram um prolongamento de três a quatro dias na internação hospitalar, naqueles pacientes que desenvolveram FA no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica<sup>12</sup>.

*Limitações do estudo* - Primeiro, o tamanho da amostra foi pequeno para demonstrar diferença estatística no tempo de internação hospitalar. Segundo, não foi realizada a monitorização com Holter para detectar arritmia supraventricular assintomática, subestimando, portanto, a incidência de fibrilação ou flutter atrial. Entretanto, sabemos que a ocorrência de fibrilação ou flutter atrial assintomático e fugaz no pós-operatório não apresenta grandes implicações clínicas, não influenciando nos cuidados habituais dos pacientes. Terceiro, o protocolo do estudo não incluía o tratamento da fibrilação ou flutter atrial; portanto, o aumento no tempo de internação hospitalar pode ter sido mais um reflexo da estratégia do tratamento da fibrilação ou flutter atrial no pós-operatório, do que o efeito do fármaco do estudo.

## CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo para prevenção de fibrilação atrial ou flutter atrial no pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, com a administração de amiodarona oral na dose de 600mg administrada três vezes ao dia, iniciada no mínimo 30 horas e no máximo 56 horas antes da cirurgia, mostrou redução na incidência de fibrilação ou flutter atrial, embora o tempo de internação hospitalar não tenha sido significativamente reduzido. Portanto, acreditamos que o uso desta nova estratégia, com amiodarona 1.800mg/dia no pré-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, é bem tolerado e apresenta-se como uma alternativa atraente para a prevenção de taquiarritmias supraventriculares em pacientes candidatos a cirurgia de revascularização miocárdica.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

## REFERÊNCIAS

1. Daoud EG, Strickberger SA, Man KC, et al. Preoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after heart surgery. *N Engl J Med.* 1997; 337:1785.
2. Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA.* 1996;276:300-6.
3. Crystal E, Connolly SJ, Sleik K, et al. Interventions on Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Heart Surgery. *Circulation.* 2002;106:75-80.
4. Lee SH, Chang CM, Lu MJ, et al. Intravenous amiodarone for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70:157-61.

5. Dorge H, Schoendube FA, Schoberer M, et al. Intraoperative amiodarone as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:1358-62.
6. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, et al. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: the Amiodarone Reduction in Coronary Heart (ARCH) trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:343.
7. Maras D, Boskovic SD, Popovic Z et al. Single-day loading dose of oral amiodarone for the prevention of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Am Heart J.* 2001;141:E8.
8. Katariya K, DeMarchena E, Bolooki H. Oral amiodarone reduces incidence of postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68:1599.
9. Solomon AJ, Greenberg MD, Kilborn MJ, Katz NM. Amiodarone versus a beta-blocker to prevent atrial fibrillation after cardiovascular surgery. *Am Heart J.* 2001; 142:811.
10. White CM, Giri S, Tsikouris JP, et al. A comparison of two individual amiodarone regimens to placebo in open heart surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2002 Jul;74(1):69-74.
11. Giri S, White CM, Dunn AB, et al. Oral amiodarone for prevention of atrial fibrillation after open heart surgery, the Atrial Fibrillation Suppression Trial (AFIST): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001; 357:830.
12. Creswell LL, Schuessler RB, Rosenbloom M, et al. Hazards of postoperative atrial arrhythmias. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:539-49.