

ARTIGOS ORIGINAIS

Sotalol no Tratamento da Taquicardia Fetal [41]

MÓNICA REBELO, ANTÓNIO J. MACEDO, GRAÇA NOGUEIRA, CONCEIÇÃO TRIGO, SASHICANTA KAKU
Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta
Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2006; 25 (5): 477-481

RESUMO

A taquicardia fetal é uma situação rara, que, quando mantida coloca em risco a vida do feto. O modo de tratamento não é consensual, existindo várias modalidades farmacológicas. O *objectivo* deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do sotalol no tratamento de taquicardias fetais.

Material e métodos: Estudo retrospectivo, com base nos registos de consulta e entrevista às mães dos fetos com taquicardia supraventricular, referenciados ao Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta, durante um período de dez anos.

Resultados: Foram diagnosticados oito fetos com taquicardia supraventricular, dos quais seis foram tratados com sotalol. A idade média de gestação na apresentação foi de 30 semanas. Nenhum feto apresentava cardiopatia estrutural, em dois verificou-se hidropisia fetal e outro apresentou hidrocefalia. A taquicardia era supraventricular em todos, sendo em dois por *flutter* auricular. Em todos os casos, excepto um, houve conversão a ritmo sinusal, não se registando efeitos secundários nas mães nem mortalidade fetal. No período neonatal em três crianças foram registados episódios de taquicardia supraventricular paroxística.

Conclusão: O sotalol mostrou-se seguro e eficaz no tratamento das taquicardias fetais, mas, dada a pequenez da amostra, outros estudos mais alargados são necessários para se tirarem conclusões válidas.

Palavras-Chave

Cardiologia pediátrica; Ecocardiografia fetal; Sotalol; Taquicardia fetal; Terapêutica anti-arritmica oral

ABSTRACT

Sotalol in the treatment of fetal tachyarrhythmia

Background: Fetal tachycardia is an uncommon condition that if sustained may lead to fetal death. There is no consensus regarding the optimum treatment. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of sotalol in the treatment of fetal tachycardia.

Methods: This was a retrospective study of patients treated for fetal tachycardia with sotalol in a pediatric cardiology department over a ten-year period.

Results: There were eight fetuses treated for supraventricular tachycardia and sotalol was used in six of them. Mean gestational age was 30 weeks. None of them had congenital heart disease; two fetuses had hydrops and one had hydrocephalus. All had supraventricular tachycardia and two had atrial flutter. Drug treatment was successful in establishing sinus rhythm in five of the six fetuses treated with sotalol and no adverse effects were recorded in the mothers. There were no deaths. Supraventricular tachycardia was present in three infants at birth.

Conclusions: In this study sotalol was successful and safe in the treatment of fetal tachycardia, but given the small sample size, more studies are needed to validate this conclusion.

Key words

Antiarrhythmic oral medication; Fetal echocardiography; Fetal tachycardia; Pediatric cardiology; Sotalol

INTRODUÇÃO

A taquidisritmia fetal é uma situação rara, que ocorre em 0,4-0,6% das gravidezes⁽¹⁾. Quando persistente pode conduzir a insuficiência cardíaca, hidropisia fetal, morbidade neurológica e morte intra-uterina^(1, 2). Estas arritmias podem diagnosticar-se eficazmente *in utero*⁽³⁾, mas o tratamento pré-natal é controverso, no que diz respeito aos fármacos e via de administração (materna ou fetal directa) utilizados.⁽⁴⁾ Na maioria dos casos a via de administração preferida tem sido a materna⁽¹⁾.

O objectivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do sotalol nos fetos tratados no nosso serviço por taquidisritmias supraventriculares persistentes.

MÉTODOS

Efectuou-se um estudo retrospectivo, com base na consulta do processo clínico dos doentes e entrevista telefónica aos pais, de oito fetos com diagnóstico de taquidisritmia supraventricular fetal, referenciados à consulta de cardiologia pré-natal entre 1994 e 2004. Foram analisados os fetos tratados com sotalol.

Os doentes incluídos no estudo apresentaram:

1. Taquicardia supraventricular (TSV) definida como FC >200ppm, condução aurículo ventricular (AV) 1:1 ou *flutter* auricular (FA) com frequência auricular regular >250 ppm e graus variáveis de bloqueio AV.

2. Taquidisritmia persistente, mantida durante pelo menos 50% do tempo da observação.

Foi realizado um ecocardiograma fetal completo para análise da morfologia e função cardíacas. A hidropisia fetal foi diagnosticada sempre que existiam mais do que dois locais com colecção de líquido (derrame pericárdico, derrame pleural, edema da pele ou ascite), independentemente da quantidade.

Para conversão da taquicardia fetal administrou-se sotalol, via oral à mãe na dose inicial de 80 a 160 mg, duas vezes por dia. Quando necessário a dose foi aumentada até ao máximo de 160 mg, três vezes por dia. Antes do início da terapêutica foi excluída história de arritmia materna, sendo realizado electrocardiogramas de superfície (ECG) e exames laboratoriais previamente ao início da

INTRODUCTION

Fetal tachyarrhythmia is an uncommon condition that occurs in 0.4-0.6% of pregnancies⁽¹⁾. If it persists, it can lead to heart failure, fetal hydrops, neurological morbidity and intrauterine death^(1, 2). These arrhythmias can be diagnosed efficiently *in utero*⁽³⁾, but there is disagreement concerning prenatal treatment in terms of the drugs to be used and the method of administration (maternal or direct to the fetus)⁽⁴⁾. In most cases, the preferred method has been maternal⁽¹⁾.

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of sotalol for fetuses with persistent supraventricular tachyarrhythmias treated in our department.

METHODS

This was a retrospective study based on the clinical records of eight fetuses with a diagnosis of supraventricular tachyarrhythmia, referred to the prenatal cardiology department between 1994 and 2004, together with telephone interviews with the parents. The fetuses treated with sotalol were analyzed.

The patients included in the study presented:

1. supraventricular tachycardia (SVT), defined as a heart rate of >200 bpm, 1:1 atrioventricular conduction (AV) or atrial flutter (AF), with a regular atrial rate of >250 bpm and varying degrees of AV block;

2. persistent tachyarrhythmia, sustained for at least 50% of the time during observation.

Complete fetal echocardiograms were performed to assess cardiac morphology and function. Fetal hydrops was diagnosed in cases with fluid accumulation in more than two locations (pericardial or pleural effusions, skin edema or ascites), irrespective of quantity.

Sotalol was used to treat the fetal tachycardia, administered orally to the mother in an initial dose of 80 to 160 mg, twice a day. When necessary, the dose was increased up to a maximum of 160 mg, three times a day. Before beginning therapy, any history of maternal arrhythmia was excluded and surface electrocardiograms (ECG) and laboratory tests were performed.

The safety of the drug was determined based on any adverse effects in the mother, particularly bradycardia, hypotension or

terapêutica.

A segurança do fármaco foi determinada com base no registo de efeitos secundários maternos, nomeadamente bradicardia, hipotensão e aumento do intervalo QT no ECG. A eficácia foi considerada com conversão a ritmo sinusal do feto.

RESULTADOS

O sotalol foi usado em seis dos oito fetos tratados (*Quadro 1*).

Em cinco, desses seis fetos, foi administrado sotalol como fármaco de primeira escolha. A dose utilizada variou entre 160 mg e 400 mg/dia dividida por duas ou três tomas (média = 240 mg/dia). No feto 1, inicialmente, foi administrada digoxina, que por não ter sido eficaz, foi substituída por sotalol. Registou-se conversão a ritmo sinusal em cinco fetos. No feto 4 foi induzido parto às 35 semanas com controlo pós natal da taquicardia.

Não se registaram efeitos secundários maternos.

Dos cinco fetos em que houve conversão a ritmo sinusal, três mantiveram-se em ritmo sinusal no período neonatal. Os fetos com recidiva neonatal da taquicardia apresentavam TSV pré-natal com características de reentrada aurículo ventricular (*Quadro 2*).

Quadro 1

Características dos seis fetos com taquicardia fetal tratados com sotalol. (TSV- taquicardia supra-ventricular; FA- flutter auricular)

Feto	IG	Hidropisia	Cardiopatía	TSV/FA
Feto 1	31 S	Não	Não	TSV
Feto 2	21 S	Sim	Não	TSV
Feto 3	29 S	Sim	Não	TSV
Feto 4	35 S	Não (Hidrocefalia)	Não	TSV
Feto 5	31 S	Não	Não	FA
Feto 6	31 S	Não	Não	FA

Quadro II

Evolução pós natal dos seis fetos. (TSV- taquicardia supra-ventricular)

Fetos	ECG ao Nascer	Terapêutica pós Natal
Feto 1	Sinusal	Sem terapêutica
Feto 2	TSV	Sem terapêutica
Feto 3	TSV	Digoxina
Feto 4	TSV	Digoxina, Propranolol, Amiodarona
Feto 5	Sinusal	Digoxina
Feto 6	Sinusal	Digoxina

prolonged QT interval on ECG. Efficacy was based on conversion to sinus rhythm in the fetus.

RESULTS

Sotalol was used in six of the eight fetuses treated, and was the first-choice drug in five of them. The dosage varied between 160 mg and 400 mg/day (mean = 240 mg/day), in two or three doses. Digoxin was initially administered in fetus 1, but this was replaced by sotalol when it proved ineffective. Conversion to sinus rhythm was achieved in five fetuses. Fetus 4 was induced at 35 weeks, with postnatal control of the tachycardia.

No adverse effects were recorded in the mothers.

Of the five fetuses with conversion to sinus rhythm, three maintained sinus rhythm in the neonatal period. Those with neonatal recurrence of tachycardia had prenatal SVT with characteristics of atrioventricular reentry.

DISCUSSION

Although persistent fetal tachyarrhythmias, atrial flutter and supraventricular tachycardia are uncommon, it is important to detect them in the prenatal period, since effective treatment is available. The diagnosis is made by M-mode echocardiography and Doppler study of the

Table I

Characteristics of the six cases of fetal tachycardia treated with sotalol

Fetus	GA	Hydrops	Heart disease	TSV/FA
Fetus 1	31 weeks	No	No	SVT
Fetus 2	21 weeks	Yes	No	SVT
Fetus 3	29 weeks	Yes	No	SVT
Fetus 4	35 weeks	No (hydrocephalus)	No	SVT
Fetus 5	31 weeks	No	No	AF
Fetus 6	31 weeks	No	No	AF

GA - gestational age; SVT - supraventricular tachycardia; AF - atrial flutter

Table II

Postnatal evolution of the six fetuses

Fetus	ECG at birth	Postnatal therapy
Fetus 1	Sinus rhythm	No therapy
Fetus 2	SVT	No therapy
Fetus 3	SVT	Digoxin
Fetus 4	SVT	Digoxin, propranolol, amiodarone
Fetus 5	Sinus rhythm	Digoxin
Fetus 6	Sinus rhythm	Digoxin

SVT - supraventricular tachycardia

DISCUSSÃO

O diagnóstico de taquidisritmias persistentes, *flutter* auricular e taquicardia supraventricular no feto, embora sendo situações pouco frequentes, é importante devido à possibilidade de intervenção terapêutica eficaz. O diagnóstico é estabelecido pela análise do ecocardiograma fetal em modo M e pelo estudo Doppler^(2,3,4).

Na nossa amostra, embora pequena, o sotalol mostrou ser um anti-arrítmico seguro e eficaz no tratamento das taquidisritmias supraventriculares, *in utero*, sobretudo nos casos de FA ou TSV sem hidropisia fetal. Este dado já foi encontrado noutros estudos^(5,6,7) em que foi demonstrada a eficácia e segurança do sotalol no tratamento de taquidisritmia supraventricular fetal e a baixa taxa de recidiva, sobretudo nos doentes com *flutter* auricular com ou sem hidropisia fetal.

O sotalol é um agente beta-bloqueante não selectivo, que passa a barreira placentária quase totalmente e com rapidez^(1,8,9). Alguns beta-bloqueantes provocam atraso de crescimento intra-uterino e diminuição do peso da placenta, o que não se verifica com o sotalol. Estão, no entanto, descritos efeitos resultantes das propriedades beta-bloqueantes do sotalol como: vômitos, náuseas, cefaleias, fadiga, astenia, dispneia, dor torácica, palpitações, bradicardia. O efeito pro-arrítmico do fármaco não é desprezível⁽¹⁰⁾, pelo que deve ser excluída história de arritmia materna e realizado electrocardiograma à mãe para medição do intervalo QT, antes do início da terapêutica. Durante a administração do sotalol deve-se proceder a vigilância intensiva da mãe, com electrocardiogramas seriados e do feto, com ecocardiografia.⁽⁸⁾ Existem estudos que demonstram que o sotalol tem maior efeito no prolongamento do QT no coração imaturo que no coração adulto, levando a maior risco de arritmia grave no feto.⁽¹¹⁾ Na nossa amostra não se identificaram quaisquer efeitos secundários.

Uma vez realizado o diagnóstico ecográfico da taquidisritmia persistente fetal o tratamento deverá ser iniciado imediatamente tendo em conta a morbidade e mortalidade associada a esta situação.⁽²⁾ Esta foi a conduta no nosso estudo. No entanto, esta atitude é controversa, porque enquanto que alguns casos a taquicardia pode provocar compromisso hemodinâmico significativo em 24 a 48 horas,

fetus^(2,3,4).

In our sample, albeit a small one, sotalol was shown to be a safe and efficacious antiarrhythmic for the treatment of supraventricular tachyarrhythmias in utero, particularly in cases of AF and SVT with no fetal hydrops. This is in agreement with other studies^(5,6,7), which have demonstrated the efficacy and safety of sotalol in the treatment of fetal supraventricular tachy-arrhythmia, with a low rate of recurrence, particularly in cases of atrial flutter with or without fetal hydrops.

Sotalol is a non-selective beta-blocker that crosses the placental barrier rapidly and almost entirely^(1,8,9). Some beta-blockers cause delayed intrauterine growth and reduced placental weight, but this is not the case with sotalol. Adverse effects from sotalol have, however, been reported, including vomiting, nausea, headache, fatigue, asthenia, dyspnea, chest pain, palpitations, and bradycardia. The drug's proarrhythmic effect is not insignificant⁽¹⁰⁾, so any maternal history of arrhythmia should be excluded and an electrocardiogram performed to determine the QT interval before beginning therapy. During administration of sotalol, careful monitoring is required, of the mother with serial ECGs and of the fetus by echocardiography⁽⁸⁾. Studies have demonstrated that sotalol has a greater effect on QT prolongation in the immature heart than in the adult heart, and thus involves a higher risk of serious fetal arrhythmia⁽¹¹⁾. There were no adverse effects in our sample.

Once a diagnosis of persistent fetal tachyarrhythmia has been established by echocardiography, treatment should begin immediately, given the morbidity and mortality associated with this condition⁽²⁾. This was the approach adopted in our study. However, this strategy is the subject of debate, since although in some cases the tachycardia may cause significant hemodynamic compromise within 24 to 48 hours, spontaneous resolution can occur in others⁽¹²⁾. Neurological abnormalities have also been de-scribed in fetuses with tachycardia and severe hemodynamic compromise, possibly caused by periods of cerebral ischemia associated with periods of moderate hypotension⁽¹³⁾.

On the basis of the results of this study, we consider that sotalol is indicated as the first-line drug in situations of diagnosed fetal tachyarrhythmia, AF or SVT without fetal hydrops.

em outros casos pode haver resolução espontânea da situação.⁽¹²⁾ Têm sido também descritas anomalias neurológicas nos fetos com taquicardia fetal com compromisso hemodinâmico grave, talvez motivadas por períodos de isquémia cerebral associados a períodos de moderada hipotensão⁽¹³⁾.

Tendo por base os resultados deste estudo, pensamos que o sotalol está indicado como fármaco de primeira linha para as situações de taquidisritmia fetal diagnosticadas, FA ou TSV sem hidropisia fetal. No entanto, será

However, in the interests of greater safety, these data should be compared with the results of comparative studies with other drugs that are

Pedidos de separatas para:
Address for reprints:

SASHICANTA KAKU
Serviço de Cardiologia Pediátrica
do Hospital de Santa Maria
Rua de Santa Marta
1649-028 LISBOA, PORTUGAL
Telefone 21 359 4332
e-mail: cardio.ped@hsmarta.min-saude.pt

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ververs FFT, Ambachtsheer EB, Stoutenbeek Ph, Visser GHA, Meijboom EJ. Treatment of fetal tachycardias with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(4):765-770
2. Trigo C, Macedo AJ, Ferreira M, Bernardino L, Agualusa A, Lima M. Arritmias fetais. Casuística de quatro anos e meio. *Act. Med. Port.* 1995; 8:73-79
3. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, Lamarche J, Bigras JL, Boutin C, Brassard M, Gamache S. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta doppler flow recordings. *Heart* 2003;89:1211-1216
4. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998; 79:576-581
5. Sonesson SE, Fouron JC, Weslen-Erikson E, Jaeggi E, Winberg P. Foetal supraventricular tachycardia treated with sotalol. *Acta Paediatr* 1998;87:584-87
6. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, Kapusta L, Stoutenbeek Ph, Visser GHA, Meijboom EJ. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000; 101:2721-2726
7. Lisowski LA, Verheijen PM, Benatar AA, Soyeur JG, Stoutenbeek Ph, Brenner JL, Kleinman CS, Meijboom EJ. Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3):771-777
8. Oudijk MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer EA, Tessa Ververs FF, Stoutenbeek P, Visser GHA, Meijboom EJ. Drug treatment of fetal tachycardias. In: *Fetal tachycardia diagnosis and treatment*. Martijn Oudijk 2003
9. Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A, Van Doesburg N, Drblik SP, Proulx F. Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: a determining element in diagnosis, treatment and prognosis of fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 1998;79:582-587
10. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003;89:913-917
11. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GHA, Meijboom EJ. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. In: *Fetal tachycardia diagnosis and treatment*. Martijn Oudijk 2003
12. Oudijk MA. Summary and discussion. In: *Fetal tachycardia diagnosis and treatment*. Martijn Oudijk 2003
13. Oudijk MA, Gooskens RHJM, Stoutenbeek P, de Vries LD, Visser GHA, Meijboom EJ. Neurological outcome of children who were treated for fetal tachycardia complicated by hydrops. In: *Fetal tachycardia diagnosis and treatment*. Martijn Oudijk 2003