

**Alberto Pereira Ferraz**

**Avaliação da segurança de um protocolo de introdução  
ambulatorial de sotalol**

**SÃO PAULO**

**2025**

**Alberto Pereira Ferraz**

**Avaliação da segurança de um protocolo de introdução  
ambulatorial de sotalol**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Francisco  
Carlos da Costa Darrieux

**SÃO PAULO**  
**2025**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferraz, Alberto Pereira

Avaliação da segurança de um protocolo de introdução  
ambulatorial de sotalol / Alberto Pereira Ferraz; Francisco  
Carlos da Costa Darrieux, orientador. -- São Paulo, 2025.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade  
de Medicina da Universidade de São Paulo, 2025.

1.Sotalol 2.Intervalo QTc 3.Segurança 4.Pacientes  
ambulatoriais I.Darrieux, Francisco Carlos da Costa, orient.  
II.Título

USP/FM/DBD-253/25

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

## Normatização Adotada

Normalização Adotada: Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

**Lista de siglas**

**Lista de tabelas**

**Lista de figuras**

**Resumo**

**Abstract**

## **Sumário**

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1 Aspectos farmacológicos do Sotalol .....	14
1.2 Uso Clínico .....	14
1.2 Aspectos de segurança .....	16
1.3 Racional.....	18
<b>OBJETIVOS</b> .....	20
2.1 Objetivo primário .....	21
2.2 Objetivos secundários .....	21
<b>MÉTODOS</b> .....	22
3.1 Aspectos éticos .....	23
3.2 Desenho do Estudo .....	23
3.3 Critérios de inclusão .....	26
3.4 Critérios de exclusão.....	26
3.5 Definição de Termos .....	26
3.6 Análise estatística.....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	30
<b>DISCUSSÃO</b> .....	40
5.1 Relevância Clínica .....	41
5.2 Sotalol Endovenoso.....	42
5.3 Custo da Introdução do Sotalol.....	44
5.4 Sotalol na ICFER .....	44
5.5 Sotalol na ICFEP .....	46
5.6 Sotalol na CMH .....	47

5.7 Diferença de Gênero .....	48
5.8 Sotalol em Idosos e em pacientes com Doença Renal Crônica .....	49
5.9 Sotalol em portadores de CDI .....	50
5.10 Limitações do Estudo .....	51
<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>52</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>54</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>62</b>

## LISTA DE SIGLAS

AE	Átrio Esquerdo
CAVD	Cardiomiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
DDVE	Diâmetro Diastólico Final do Ventrículo Esquerdo
DSVE	Diâmetro Sistólico Final do Ventrículo Esquerdo
DRC	Doença Renal Crônica
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação Atrial
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLU	Flutter Atrial
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICFEP	Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Preservada
ICFER	Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção Reduzida
IKr	Canais de potássio retificadores atrasados
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor/FMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PP	Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo
QTc	QT corrigido
QTd	Dispersão do intervalo QTc
S	Septo Interventricular
TdP	<i>Torsades de Pointes</i>

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Recomendação de correção de dose para função renal
- Tabela 2-** Tamanhos amostrais da amostra piloto
- Tabela 3-** Descrição das características clínicas dos pacientes
- Tabela 4-** Descrição das características dos exames de ecocardiograma e laboratoriais
- Tabela 5-** Descrição das características eletrocardiográficas e dos desfechos.
- Tabela 6-** Descrição dos parâmetros do eletrocardiograma segundo momentos de avaliação
- Tabela 7-** Resultado das comparações múltiplas da FC e QTc entre os momentos de avaliação.
- Tabela 8-** Análise estatística das características clínicas para desfecho primário
- Tabela 9-** Análise estatística das características ecocardiográficas, eletrocardiográficas e laboratoriais para desfecho primário
- Tabela 10-** Análise estatística das características clínicas para desfecho secundário
- Tabela 11-** Análise estatística das características ecocardiográficas, eletrocardiográficas e laboratoriais para desfecho secundário

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1-** Medida do Intervalo QT pelo método da tangente
- Figura 2-** Exemplo de medida do intervalo QTc e sua dispersão (paciente 49 da pesquisa).
- Figura 3-** Flowchart do estudo
- Figura 4-** Frequência dos sintomas entre os pacientes
- Figura 5-** *Boxplot* da frequência cardíaca segundo os momentos de avaliação.
- Figura 6-** *Boxplot* do QTc segundo os momentos de avaliação.
- Figura 7-** *Boxplot* do QTd segundo os momentos de avaliação.
- Figura 8-** Diagrama de dispersão entre a variação do QTc (pré-pós) e a variação do QTc (pré-2h) e resultado da correlação.

## RESUMO

Ferraz AP. Avaliação da segurança de um protocolo de introdução ambulatorial de sotalol [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

**Introdução:** O sotalol é o um fármaco antiarrítmico de efeitos comprovados para supressão e prevenção de diversas arritmias supraventriculares e ventriculares. Em função do seu potencial efeito pró-arrítmico, sua introdução deve ser cautelosa, sendo recomendado por várias diretrizes o início hospitalar da medicação. Entretanto, na prática clínica, em pacientes de baixo risco para efeito pró-arrítmico não é incomum o início desta medicação em ambiente ambulatorial, a despeito de não haver na literatura estudos clínicos que demonstrem a segurança de introdução deste fármaco fora do ambiente hospitalar. **Objetivos:** Este trabalho visa avaliar a segurança da introdução do sotalol em ambiente ambulatorial. Nossa hipótese principal teve como premissa a viabilidade e segurança da introdução ambulatorial de sotalol para pacientes de baixo risco, tendo como balizadores as medidas do intervalo QTc e a dispersão do QT. Além disso, testamos se uma análise eletrocardiográfica após 2 horas da primeira dose do medicamento pode ser um preditor das alterações eletrocardiográficas encontradas após 72 horas da administração do sotalol.

**Métodos:** Nesta pesquisa, a análise eletrocardiográfica seriada com medidas de intervalos QT corrigidos e sua dispersão, bem como dados clínicos e laboratoriais, foram realizadas em 92 pacientes consecutivos. Os participantes realizaram um eletrocardiograma padrão de 12 derivações (25 mm/s) disponível no início do tratamento, 2 horas após a primeira dose da medicação e após 3 dias, para calcular o intervalo QT corrigido e analisar a dispersão desse intervalo. Os pacientes permaneceram no hospital até o segundo eletrocardiograma ser realizado. Aumento do intervalo QT além de 500 ms ou aumento acima de 10% do basal foram estabelecidos como desfecho primário.

**Resultados:** Noventa e dois pacientes foram incluídos em uma análise inicial no período de julho de 2020 a janeiro de 2025. Vinte e cinco pacientes (27%) apresentaram sintomas durante o início da medicação, mas na maioria dos casos (15 pacientes) os sintomas foram leves e transitórios. Apenas 10 pacientes (11%) apresentaram sintomas limitantes com necessidade de suspender a medicação. Em 6 casos se observou variação do QTc (Pré-Pós) maior que 10%, mas com valores absolutos finais menores que 500 ms e sem efeitos colaterais ou eventos arrítmicos durante o acompanhamento desses pacientes. A frequência cardíaca diminuiu em média do pré-tratamento para os demais momentos avaliados ( $p < 0,001$ ). Foi observado um aumento significativo do QTc após a primeira dose do sotalol ( $p = 0,015$ ), mas não foi possível observar aumento significativo do QTc final em relação aos demais momentos de avaliação ( $p > 0,05$ ). Além disso, foi possível demonstrar correlação direta estatisticamente significativa da variação do QTc (pré-pós) com a variação do QTc (pré-2h) ( $r = 0,434$  e  $p = 0,001$ ). Não foi observado diferença estatisticamente significativa do QTd entre os momentos de avaliação ( $p = 0,925$ ). **Conclusão:** A introdução ambulatorial do sotalol é viável e segura desde que obedecidos os critérios clínicos e eletrocardiográficos de

segurança.

**Palavras-chave:** Sotalol. Intervalo QTc. Segurança. Pacientes ambulatoriais.

## ABSTRACT

Ferraz AP. Safety Assessment for Sotalol Protocol in Outpatient Unit [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2025.

**Introduction:** Sotalol is an antiarrhythmic drug with proven efficacy for the suppression and prevention of various supraventricular and ventricular arrhythmias. Due to its potential proarrhythmic effects, its initiation should be approached cautiously, and several clinical guidelines recommend that sotalol be started in a hospital setting. However, in clinical practice, it is not uncommon for the drug to be initiated in an outpatient setting in low-risk patients, despite the absence of clinical studies in the literature demonstrating the safety of initiating this medication outside the hospital environment. **Objectives:** This study aims to assess the safety of initiating sotalol in an outpatient setting. Our primary hypothesis was to assess whether outpatient initiation of sotalol is feasible and safe for low-risk patients with corrected QT interval (QTc) and QT dispersion serving as key parameters. Furthermore, we tested whether electrocardiographic analysis performed two hours after the first dose of the drug can predict the electrocardiographic changes observed 72 hours after sotalol administration.

**Methods:** In this study, serial electrocardiographic analysis—including corrected QT interval measurements and QT dispersion—as well as clinical and laboratory data, were collected from 92 consecutive patients. Standard 12-lead electrocardiograms (25 mm/s) were performed at treatment initiation, two hours after the first dose, and on the third day of treatment to calculate the QTc interval and assess its dispersion. Patients remained in the hospital until the second electrocardiogram was completed. An increase in the QT interval beyond 500 ms or an increase greater than 10% from baseline was defined as the primary endpoint. **Results:** Ninety-two patients were included in an initial analysis conducted between July 2020 and January 2025. Twenty-five patients (27%) reported symptoms during medication initiation; however, in most cases (15 patients), the symptoms were mild and transient. Only 10 patients (11%) experienced limiting symptoms that required discontinuation of the drug. In six cases, QTc variation (pre-post) exceeded 10%, but the final absolute QTc values remained below 500 ms, with no adverse effects or arrhythmic events observed during follow-up. A significant decrease in heart rate was noted from baseline to subsequent time points ( $p < 0.001$ ). A significant increase in QTc was observed after the first dose of sotalol ( $p = 0.015$ ), but no significant increase was found in the final QTc compared to other evaluation points ( $p > 0.05$ ). Additionally, a statistically significant direct correlation was demonstrated between QTc variation (pre-post) and QTc variation (pre-2h) ( $r = 0.434$ ,  $p = 0.001$ ). No statistically significant differences in QT dispersion (QTd) were observed between the evaluation time points ( $p = 0.925$ ). **Conclusion:** Outpatient initiation of sotalol is feasible and safe, provided that established clinical and electrocardiographic safety criteria are strictly followed.

**Keywords:** Sotalol. QTc interval. Safety. Outpatient.

# INTRODUÇÃO

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Aspectos farmacológicos do Sotalol

O Sotalol é um antagonista não seletivo dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, atividade antiarrítmica característica da classe II de Vaughn-Williams, que apresenta também efeitos eletrofisiológicos característicos da classe III (1-8). Consiste em mistura racêmica de 2 isômeros. Ambos isômeros exibem atividade antiarrítmica classe III equivalentes, inibindo canais de potássio e resultando em prolongamento do potencial de ação, mas apenas o isômero-l exibe atividade bloqueadora- $\beta$  (1,2,6-8). O isômero-d apresenta puramente propriedades eletrofisiológicas classe III (8).

O bloqueio do componente rápido dos canais de potássio retificadores atrasados (IKr) não só prolonga a repolarização, como também pode aumentar a contratilidade miocárdica (8). Em modelos animais a atividade betabloqueadora do sotalol demonstrou diminuir a força contrátil e débito cardíaco (8). A resultante do bloqueio dos canais IKr e dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos sobre a contratilidade miocárdica, no entanto, não é totalmente compreendida (9). O bloqueio máximo dos canais de potássio ocorre quando a frequência cardíaca é baixa (10). O efeito sobre esses canais é dose dependente, se tornando cada vez mais pronunciado em doses superiores a 160 mg/dia (11, 12).

O sotalol tem meia-vida de 10 a 12h, atinge o estado estacionário após 3 dias de administração e, durante a concentração máxima no estado estacionário, encontramos maiores riscos relacionados ao prolongamento do potencial de ação (13). Cerca de 80-90% da eliminação do sotalol é renal em forma metabólica não modificada (14).

### 1.2 Uso Clínico

O Sotalol foi caracterizado inicialmente como um betabloqueador na década de 1960 para uso em pacientes com doença miocárdica isquêmica (8). Após a descoberta de suas propriedades classe III, o sotalol oral foi aprovado

pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1992 para tratamento das arritmias cardíacas e, posteriormente, o sotalol endovenoso teve sua aprovação em em 2009 (15)

É uma medicação amplamente utilizada para supressão e prevenção de recorrência de arritmias ventriculares graves (1-4,16-20), além de fazer parte do arsenal terapêutico para manter o ritmo sinusal em pacientes com fibrilação atrial (FA) ou flutter atrial (FLU) sintomáticos (21-24).

Dentre os antiarrítmicos é o que demonstra melhor segurança no contexto gestacional, recebendo classificação B pela FDA (i.e.: estudos em animais não demonstraram risco fetal e não existem estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos demais), sendo, portanto, utilizado para pacientes com arritmia no período gestacional ou na abordagem de taquiarritmias fetais (25-28).

A dose habitual de início da medicação é de 160 mg/dia, oral, dividida em duas tomadas diárias (80 mg de 12/12h), com ou sem alimentação. Antiácidos à base de óxido de alumínio e hidróxido de magnésio diminuem a absorção da medicação e devem ser tomados com intervalo de pelo menos 2 horas após o uso do sotalol, quando indicados. Por apresentar eliminação renal, é necessário o ajuste de dose para pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 60 mL/minuto, conforme indicação de uso (Tabela 1) (3). A checagem de outras medicações em uso pelo paciente, com particular atenção às medicações que prolonguem o intervalo QT corrigido (QTc), assim como a verificação de níveis prévios dos eletrólitos potássio e magnésio em paciente sob risco de baixa dosagem desses componentes, constituem cuidados a serem observados na prescrição do sotalol, o que já é feito na rotina ambulatorial da nossa Instituição.

Clearance de Creatinina	Dose Recomendada
<b>Fibrilação Atrial / Flutter Atrial</b>	
≥ 60 mL/min	2 vezes ao dia
entre 40 e 60 mL/min	1 vez ao dia
<40 mL/min	Contra-indicado
<b>Arritmias Ventriculares</b>	
≥ 60 mL/min	2 vezes ao dia
entre 30 e 60 mL/min	1 vez ao dia
entre 10 e 29 mL/min	A cada 36-48h
<10 mL/min	Individualizar

**Tabela 1.** Recomendação de correção de dose para função renal conforme indicação clínica (3)

## 1.2 Aspectos de segurança

A principal preocupação que limita a utilização do sotalol diz respeito aos seus efeitos colaterais potencialmente graves, dentre eles o de pró-arritmia relacionada ao aumento do intervalo QTc e aumento da dispersão do intervalo QTc (QTd), definido como a diferença entre o maior e o menor intervalo QTc medido no ECG de 12 derivações.

A principal arritmia relacionada é a taquicardia ventricular polimórfica de *torsades de pointes* (TdP). Sua incidência tem sido estimada em 1% em homens e 4,1% em mulheres. Além do sexo feminino, o risco também está relacionado à presença de insuficiência cardíaca (5% em pacientes com diagnóstico prévio de insuficiência cardíaca e 1,7% em pacientes sem o diagnóstico) e maiores dose de uso (0,3% com 80 mg/dia; aproximadamente 1% com doses de 160 a 240 mg/dia; 5 a 7% com doses de 480 a 640 mg/dia) (29,30). Outros fatores de risco relacionados ao aumento do intervalo QT

consistem em idade, disfunção ventricular e uso de diuréticos de alça (31,32).

Algumas metanálises têm despertado preocupações em relação ao uso desta medicação, ao sugerir aumento de mortalidade (33,34). Nesse sentido, um levantamento epidemiológico recente tem sugerido o sotalol como causa significativa de arritmia induzida por drogas (35). O seu efeito pró-arrítmico pode estar relacionado principalmente à posologia inadequada da medicação, em especial nos pacientes com disfunção renal, que necessitam de ajuste de dose (36).

Diante do cenário atual, para minimizar o risco de arritmias induzidas, as atuais diretrizes sugerem que o início de sotalol deva ser realizado em unidades que possam fornecer ressuscitação cardíaca e monitoramento contínuo do eletrocardiograma (ECG) durante pelo menos 3 dias, necessitando, portanto, de internação dos pacientes (21, 24, 37- 39).

Devido a problemática relacionada aos custos da internação hospitalar e transtornos ao paciente, alguns especialistas optam pela introdução ambulatorial da medicação para aqueles pacientes considerados de baixo risco, quais sejam: intervalo QTc e níveis séricos de potássio e magnésio dentro da normalidade, ausência de outras medicações que prolonguem o intervalo QTc, frequência cardíaca acima de 50 bpm, taxa de filtração glomerular acima de 60 ml/min, ausência de cardiopatia estrutural e sexo masculino (24,37,40). Porém, não há evidências na literatura que ofereçam respaldo à prática de introdução ambulatorial do sotalol, a despeito da prática clínica cada vez mais leniente em relação aos pacientes de baixo risco (24).

Apesar do efeito máximo sobre o intervalo QT ser encontrado durante a concentração máxima no estado estacionário, avaliações eletrocardiográficas seriadas de parâmetros de repolarização em pacientes que iniciam o uso da medicação demonstraram que a mudança mais significativa do intervalo QT, assim como de outros aspectos da repolarização, podem ocorrer após a primeira dose da medicação, não havendo diferença significativa nas doses subsequentes (41), podendo ser útil como parâmetro de controle imediato do possível efeito pró-arrítmico.

O parâmetro de segurança mais aceito na literatura consiste no prolongamento do intervalo QTc < 500ms. Mas, na presença de bloqueio de

ramo são considerados aceitáveis valores até 550 ms. Várias fórmulas têm sido propostas para a medida do QTc no complexo QRS largo, mas não há uma estratégia universalmente aceita. O cálculo do QTc ajustado por fórmulas como  $QTc \text{ (ajustado)} = QTc - [QRS-120]$  ou  $QTc \text{ (ajustado)} = QTc - [QRS-110]$ , embora utilizado na prática clínica e em alguns trabalhos, não tem validação científica estabelecida e deve ser utilizado com cautela (42-45)

Outro parâmetro utilizado na prática clínica e em trabalhos científicos para avaliação de segurança da medicação é o aumento percentual tolerável em relação ao QTc de base, havendo certa variação quanto ao limite aceitável de aumento, variando de 15% ou 25% (40,44,46).

A análise de dispersão do QTc, por sua vez, é um método não-invasivo para detecção da heterogeneidade de repolarização ventricular e instabilidade elétrica, sendo um marcador de arritmogênese (47). São aceitáveis valores de dispersão até 60 ms, enquanto valores acima de 100 ms são considerados marcadores de risco de mortalidade (48).

Outro aspecto significativo da segurança se refere à avaliação da interação medicamentosa com sotalol com outras medicações em uso do paciente. Mais de 200 medicações podem causar prolongamento do intervalo QT e TdP, incluindo antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos e outros antiarrítmicos (49).

### **1.3 Racional**

Este estudo apresenta a hipótese de que a introdução ambulatorial de sotalol possa ser segura e viável para pacientes de baixo risco. Além disso, com base na análise eletrocardiográfica após 2 horas da primeira dose da medicação, que esta avaliação seja fator de predição das alterações eletrocardiográficas encontradas após 72 horas.

Diante da ausência de evidência científica quanto à segurança da introdução ambulatorial do sotalol, associado à prática já corrente do início dessa medicação em nível ambulatorial para pacientes de baixo risco, se faz necessário o registro de dados que investiguem tal segurança.

Com a possibilidade de detecção das alterações do intervalo QTc logo

após a primeira dose de sotalol, com poder de predição das mesmas alterações no ECG realizadas após 72h, a confirmação desta conduta poderia otimizar a introdução ambulatorial segura do sotalol, prescindindo da internação hospitalar e monitorização por 3 dias.

# OBJETIVOS

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

- Avaliar a segurança da introdução ambulatorial de Sotalol para pacientes de baixo risco, tendo como base as medidas do intervalo QTc e possíveis efeitos adversos.

### **2.2 Objetivos secundários**

- Avaliar se o ECG após 2h da administração de sotalol pode ser um fator de predição de segurança do uso ambulatorial da medicação;

- Avaliar fatores de predição de risco para aumento significativo do intervalo QTc e efeitos pró-arrítmicos do sotalol;

- Descrever os eventos adversos (caso ocorram) relacionados à introdução do sotalol e sua relação com alterações eletrocardiográficas.

# MÉTODOS

## MÉTODOS

### 3.1 Aspectos éticos

Esse estudo foi submetido e aprovado pela Comissão Científica do InCor/HCFMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP (SDC 4947/19/166) (Anexo 1). A aprovação se deu em 11 de fevereiro de 2020, mediante parecer nº 4053146

Todos os indivíduos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no qual concordaram com a realização dos exames elencados no projeto (Anexo 2).

Este estudo foi submetido e aceito na plataforma *Clinical Trials*, sob o registro NCT05418036.

### 3.2 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo unicêntrico, prospectivo e de natureza exploratória para avaliação da segurança de introdução ambulatorial do sotalol em pacientes do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (InCor-HCFMUSP).

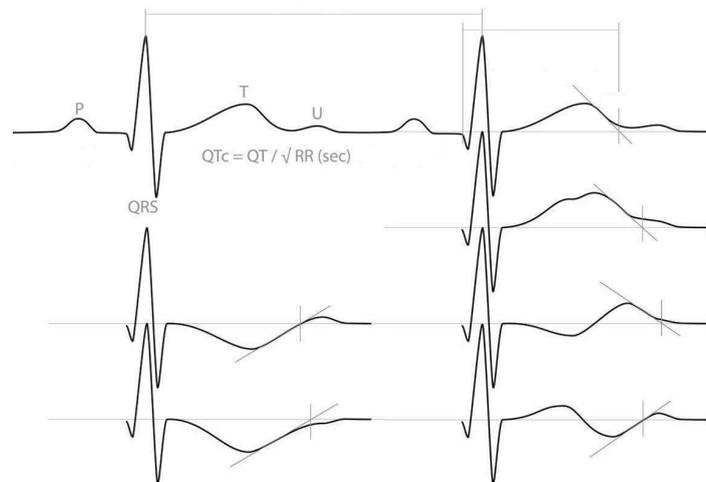
Foram analisados dados dos prontuários e realizadas avaliações eletrocardiográficas sequenciais dos participantes que iniciaram o tratamento com sotalol, com indicação e dose prescrita, a critério do médico assistente responsável pelo atendimento.

Os seguintes dados foram avaliados: idade, etnia, dados antropométricos (altura, peso e IMC), indicação clínica para uso do sotalol, dose prescrita, comorbidades, outros medicamentos em uso, ecocardiograma, Holter e análise bioquímica (ureia, creatinina, clearance de creatinina estimado e níveis séricos de sódio, potássio, magnésio).

Os participantes deveriam ter disponível ECG de 12 derivações padrão (25mm/s) na data de início do tratamento, após 2 horas da primeira dose da medicação e após 3 dias, para cálculo do intervalo QTc e análise da dispersão

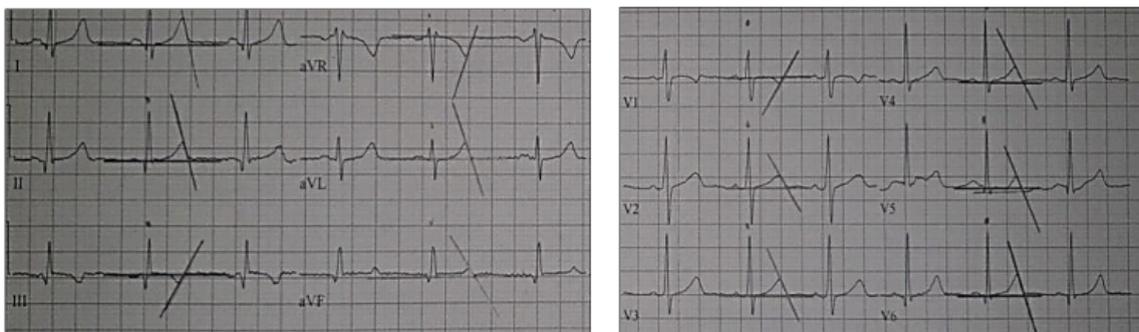
desse intervalo. O paciente permanecia no hospital até a realização do segundo ECG.

O intervalo QT foi medido manualmente, do início do QRS até o final da onda T, pelo método da tangente, em DII, V5 ou V2, nesta ordem de preferência (Figura 2) (50). A dispersão do intervalo QTc foi calculada manualmente, considerando-se a diferença entre o maior e o menor intervalo QT medido nas 12 derivações, medido no ECG de 12 derivações com velocidade 25 mm/s. Todas as medidas foram feitas por um mesmo médico arritmologista e confirmadas, posteriormente, por um segundo médico arritmologista. As eventuais medidas divergentes foram solucionadas por consenso.



**Figura 1** - Medida do Intervalo QT pelo método da tangente.

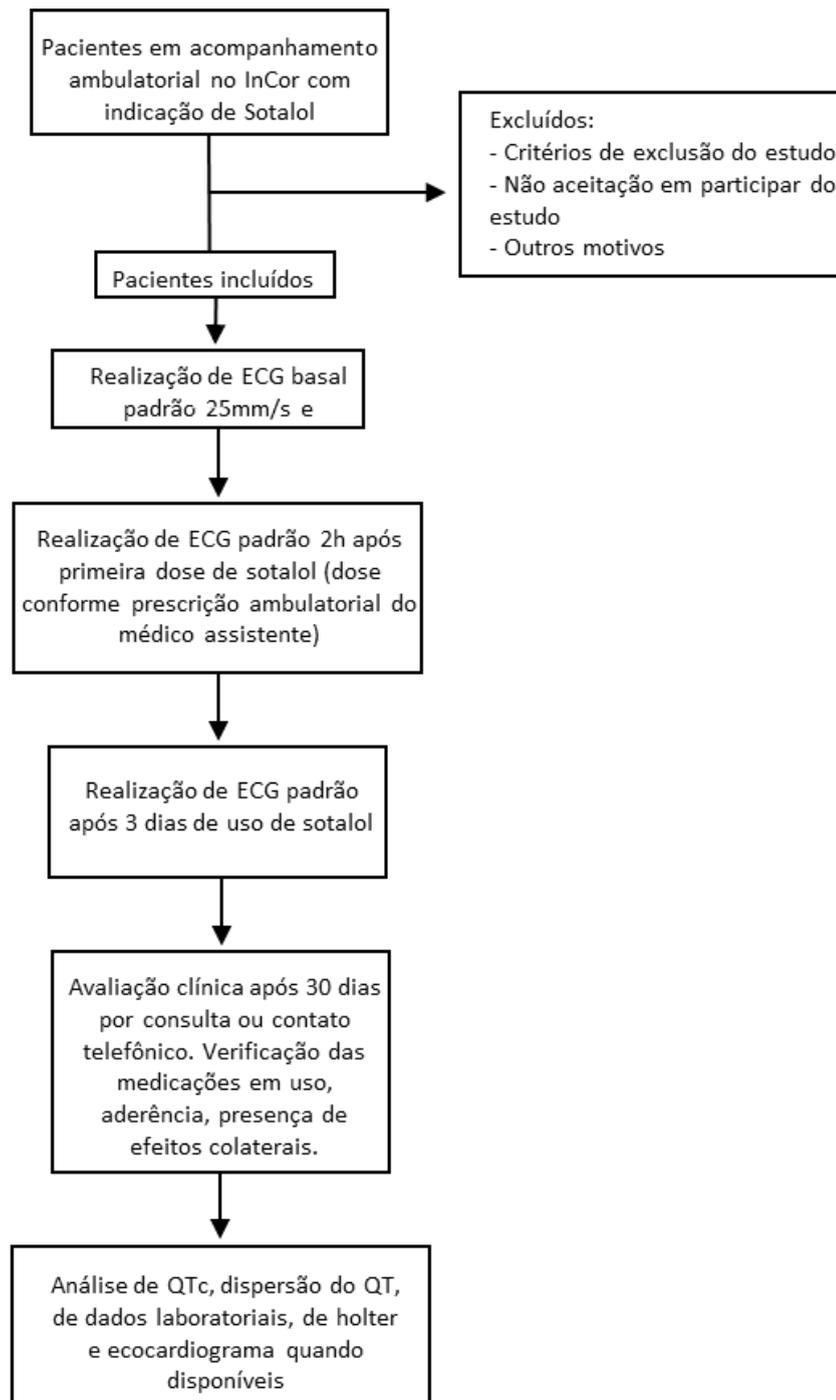
DII 350, 880, 405	V5 320, 910, 422	
DII 350, 880, 416	V2 400, 910, 444	
DII 350, 880, 405	V3 400, 910, 444	
aVR 350, 880, 436	V4 400, 910, 453	Δ = 49
aVL 350, 900, 414	V5 350, 910, 430	
aVF 400, 900, 442	V6 400, 910, 453	



**Figura 2** - Exemplo de medida do intervalo QTc e sua dispersão.

(Paciente 49 da pesquisa).

A evolução clínica dos pacientes (período mínimo de 30 dias) após o início da medicação foi avaliada via consulta presencial ou por contato telefônico. Nesse momento, foram checadas novamente as medicações em uso do paciente, a aderência ao uso do sotalol e a ocorrência de eventos adversos.



**Figura 3.** *Flowchart* do estudo. Fonte: próprio autor

### **3.3 Critérios de inclusão**

- Idade maior que 18 anos;
- Indicação de Sotalol para tratamento de qualquer arritmia supraventricular ou ventricular
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - Anexo B;

### **3.4 Critérios de exclusão**

- Presença de bloqueios de ramo completo
- Bradicardia com frequência menor ou igual a 55 bpm
- Presença de estimulação ventricular determinada por marcapasso artificial
- Presença de intervalo QT corrigido maior ou igual a 460 ms
- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, menor que 40 %
- Necessidade de dose maior que 160 mg/dia
- Presença de hipocalcemia e hipomagnesemia documentadas por exame laboratorial recente (últimos 30 dias), em paciente sob risco de espoliação desses componentes.
- Uso de outros fármacos com potencial pró-arrítmico relacionado ao aumento do intervalo QT corrigido (ex.: antidepressivos tricíclicos, antibióticos macrolídeos, diuréticos espoliadores de eletrólitos, etc.).
- Participante com outras contra-indicações formais ao uso do sotalol.

### **3.5 Definição de Termos**

- Critérios de Segurança: Neste trabalho foram considerados e elencados os critérios eletrocardiográficos: 1) aumento significativo do intervalo QTc, definido como o intervalo QT corrigido maior que 10% do valor basal ou; 2) quando este intervalo QTc fosse maior que 500 ms. Foram considerados, critérios de segurança do protocolo quando o intervalo QTc e seu aumento proporcional não ultrapassassem esses limites, já estabelecidos em literatura como níveis seguros quanto ao risco arritmogênico (16,30). Como critério adicional de

segurança, foram incluídos efeitos colaterais indesejáveis que pudessem influir na manutenção do fármaco, como: diarreia, náuseas e vômitos, hipotensão arterial sintomática (feita durante a fase hospitalar) ou bradicardia extrema (frequência cardíaca abaixo de 45 bpm). Também foram considerados eventos adversos: sintomas (síncope, pré-síncope, hipotensão e bradicardia sintomáticas, sintomas gastrointestinais intoleráveis) e/ou alterações eletrocardiográficas (eventos pró-arrítmicos) que indicassem a suspensão da medicação.

### **3.6 Análise estatística**

Como se trata de um estudo de natureza exploratória, de hipótese nula e de característica tipo piloto, o cálculo do tamanho amostral foi inicialmente aleatório, com 110 pacientes, com o tamanho amostral escolhido a partir de uma base de dados de uma amostra piloto conduzida no Instituto do Coração - HCFMUSP.

Nessa amostra piloto foi observada uma proporção de 9,8% de pacientes com um aumento de 10% no intervalo QTc (4 entre um total de 41 pacientes). Não houve pacientes com aumento maior que 500 ms. A partir dessa amostra, para se verificar um limite de segurança de 20%, ou seja, que a proporção de pacientes que apresentam um aumento do QTc superior a 10% seja inferior a 20%, com 5% de nível de significância e 85% de poder, seria necessário observar 89 indivíduos. O limite de 20% foi escolhido com base em achados de literatura prévia, que estabelece esta segurança de uso do sotalol mesmo diante de aumento proporcional em parte dos pacientes, visto a baixa incidência de efeitos colaterais graves (40). Os cálculos foram realizados com auxílio do software R 3.4.4 (R Core Team, 2018), considerando um teste unicaudal para verificar que a proporção de pacientes que apresentam um aumento superior a 10% do QTc seja inferior a um limite de segurança especificado (5%, 7.5%, 10%, 12.5%, 15%, 17.5% e 20%) com 5% de nível de significância e poder do teste de 80% e 85%.

Limite de segurança da proporção de pacientes que ultrapassam 10% no aumento do QTc	Tamanho amostral	
	Poder do Teste de 80%	Poder do Teste de 85%
12,5%	837	964
15,0%	255	292
17,5%	128	146
20,0%	79	89

**Tabela 2-** Tamanhos amostrais considerando dados da amostra piloto com um nível de significância de 5%, de acordo com o limite de segurança e poder do teste

Os parâmetros qualitativos avaliados foram descritos com uso de frequências absolutas e relativas e as características quantitativas foram descritas com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo). Os valores de frequência cardíaca, QTc e QTd foram descritos segundo momentos de avaliação e comparados os parâmetros com uso de equações de estimação generalizadas (EEG) com distribuição normal e função de ligação identidade. As análises foram seguidas de comparações múltiplas de Bonferroni para identificar entre quais momentos ocorreram as diferenças quando significativas.

Os resultados foram ilustrados com uso de diagramas de dispersão e calculadas as correlações de Pearson e foram criados os gráficos boxplot para os parâmetros do eletrocardiograma para ilustrar as comparações entre os momentos. Foram descritas as alterações do QTc (em ms e em porcentagem de aumento ou diminuição) e interrupção da medicação devido aos sintomas, segundo características qualitativas com uso de frequências absolutas e relativas, sendo também verificada a associação com uso de testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças. As características quantitativas foram descritas segundo alteração no QTc ou porcentagem e interrupção na medicação devido aos sintomas com uso de medidas resumo e comparadas as características com uso de testes t-Student não pareados ou testes Mann-Whitney.

Para realização das análises foi utilizado o software IBM-SPSS for Windows versão 22.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o software Microsoft Excel 2013. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

# RESULTADOS

## RESULTADOS

Os pacientes foram selecionados na Unidade Clínica de Arritmia do Instituto do Coração - InCor. Noventa e dois (92) pacientes foram elegíveis para o protocolo no período de julho de 2020 a janeiro de 2025. As características clínicas dos pacientes estão descritas na tabela 3 e os parâmetros de exames de ecocardiograma e exames de bioquímica estão sumarizados na tabela 4.

<b>Variável</b>	<b>Descrição (N = 92)</b>
<b>Idade (anos)</b>	
média ± DP	53,7 ± 14,6
mediana (mín.; máx.)	56 (20; 86)
<b>Sexo Masculino (%)</b>	44 (47,8)
<b>IMC</b>	
média ± DP	28,1 ± 5,1
mediana (mín.; máx.)	26,8 (20,4; 43,8)
<b>Indicação, n (%)</b>	
EEVV	35 (38)
FA	35 (38)
TRN	5 (5,4)
TA	5 (5,4)
FLU	4 (4,3)
Outras	8 (8,7)
<b>Cardiopatía Congênita, n (%)</b>	2 (2,2)
<b>DAC, n (%)</b>	10 (10,9)
<b>HAS, n (%)</b>	43 (46,7)
<b>Distúrbio de Glicemia, n (%)</b>	27 (29,3)
<b>DRC, n (%)</b>	7 (7,6)
<b>Diurético (Alça ou Tiazídico), n (%)</b>	12 (13)
<b>Dose Diária de Sotalol</b>	
média ± DP	145,9 ± 23,3
mediana (mín.; máx.)	160 (60; 160)
<b>Dose por Tomada</b>	
média ± DP	74,6 ± 8,9
mediana (mín.; máx.)	80 (60; 80)

**Tabela 3-** Descrição das características clínicas dos pacientes. IMC - Índice de massa corpórea. DRC Doença renal crônica.

Variável	Descrição
AE (mm)	38,3 ± 6,5
S (mm)	8,9 ± 1,25
PP (mm)	8,65 ± 1,12
DDVE (mm)	47,9 ± 5,1
DSVE (mm)	31,8 ± 4,3
FE (Teicholz, %)	61,8 ± 8,8
Ur (mg/dL)	34,9 ± 11,3
Cr (mg/dL)	0,97 ± 0,24
Na (mEq/L)	141 ± 2,2
K (mEq/L)	4,4 ± 0,41
Mg (mEq/L)	2,01 ± 0,34

**Tabela 4** - Descrição das características dos exames de ecocardiograma e laboratoriais em média ± DP. AE- átrio esquerdo. S- septo. PP- parede posterior. DDVE- diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. DSVE- diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo. FE- fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Ur- ureia. Cr- creatinina. Na- sódio. K- potássio. Mg- magnésio.

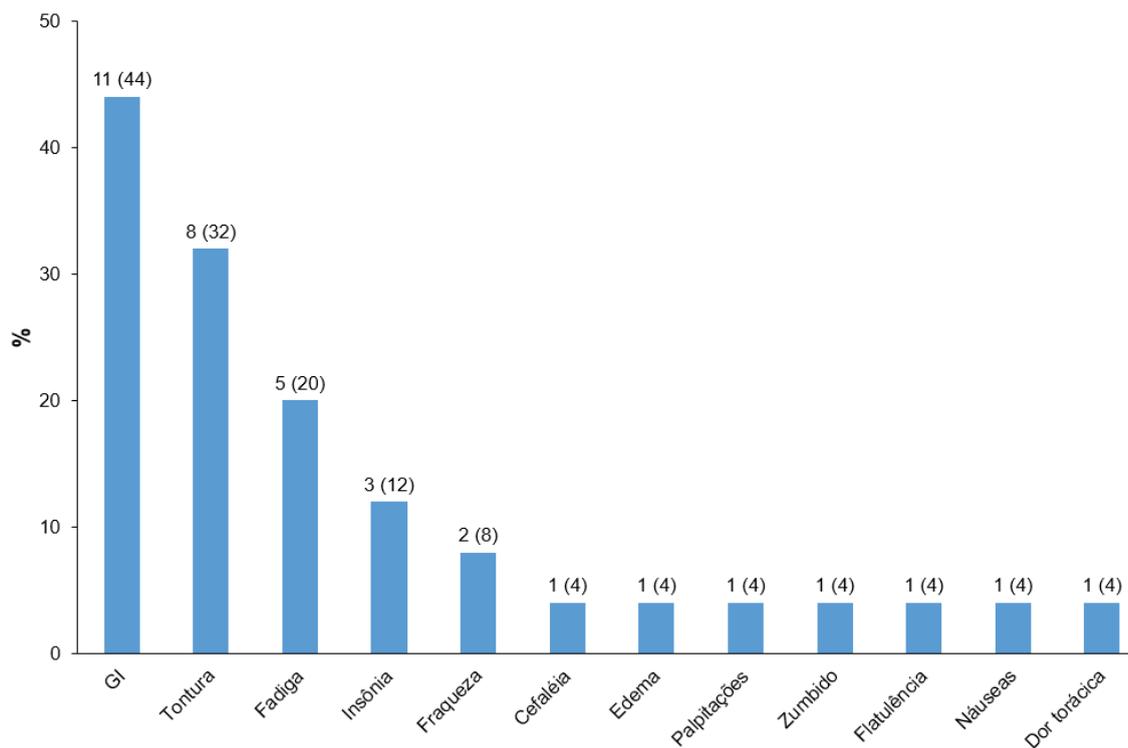
A Tabela 5 descreve a variação do QTc e do QTd entre diferentes momentos, além da incidência de efeitos colaterais, eventos adversos e desfecho primário. Vinte e cinco pacientes apresentaram sintomas durante o período da introdução do sotalol, mas dentre esses, em apenas 10 casos (11%) os sintomas foram limitantes, necessitando suspender a medicação (desfecho secundário). Em 15 desses pacientes os sintomas foram leves e transitórios. O Gráfico 1 mostra que os sintomas mais frequentes foram relacionados ao sistema gastrointestinal (44%), seguido de tontura (32%). Em apenas 1 caso o sintoma adverso (fadiga) pode ser correlacionado a bradicardia significativa (< 50bpm).

Seis pacientes apresentaram desfecho primário por apresentarem variação de QTc (Pré-Pós) maior que 10%, mas com valores absolutos menor que 500 ms e aumento percentual < 20%. Esses pacientes toleraram a introdução da medicação e evoluíram sem intercorrências no período de acompanhamento (média de acompanhamento desses pacientes de 13 ± 10,5 meses). O uso do sotalol foi considerado eficaz em 72% dos casos (62

pacientes), mas 15 pacientes utilizaram a medicação em curto período de tempo enquanto aguardavam procedimento de ablação.

Variável	Descrição
Varição QTc em % (Pré-2h)	1,77 ± 5,58
Varição QTc em % (Pré-Pós)	0,45 ± 6,58
Varição de QTd em ms (Pré-2h)	2,3 ± 19,7
Varição de QTd em ms (Pré-Pós)	0,5 ± 18,3
Desfecho Primário, n (%)	6 (6,7)
Desfecho Secundário, n (%)	10 (11,1)
Suspensão de Sotalol por QTc e %, n (%)	0 (0)
Efeitos Colaterais, n (%)	25 (27,5)
Eficácia, n (%)	62 (72,9)

**Tabela 5-** Descrição das características eletrocardiográficas e dos desfechos.



**Figura 4-** Frequência dos sintomas entre os pacientes que o apresentaram, apresentados em número absoluto e porcentagem. Alguns pacientes apresentaram mais de 1 sintoma.

A Tabela 6 mostra que a frequência cardíaca e o QTc apresentaram, em média, diferença estatisticamente significativa entre os momentos de avaliação ( $p < 0,001$  e  $p = 0,004$ ; respectivamente). Por outro lado, o QTd não apresentou diferença média estatisticamente significativa entre os momentos de avaliação ( $p = 0,643$ ).

Variável	Momento			p
	Pré	2h	Pós	
<b>Freq. cardíaca</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 91)</b>	<b>&lt;0,001</b>
média ± DP	69,5 ± 10,3	62,2 ± 10	63 ± 12	
mediana (mín.; máx.)	69 (55; 107)	62 (41; 88)	61 (42; 105)	
<b>QTc</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 89)</b>	<b>0.004</b>
média ± DP	417 ± 24,1	423,9 ± 27,8	418,6 ± 27,2	
mediana (mín.; máx.)	420 (340; 460)	424 (373; 492)	415 (365; 495)	
<b>QTd</b>	<b>(N = 83)</b>	<b>(N = 83)</b>	<b>(N = 81)</b>	<b>0.643</b>
média ± DP	38,2 ± 18	40 ± 16,5	38,5 ± 19,7	
mediana (mín.; máx.)	35 (0; 93)	39 (4; 91)	35 (11; 103)	

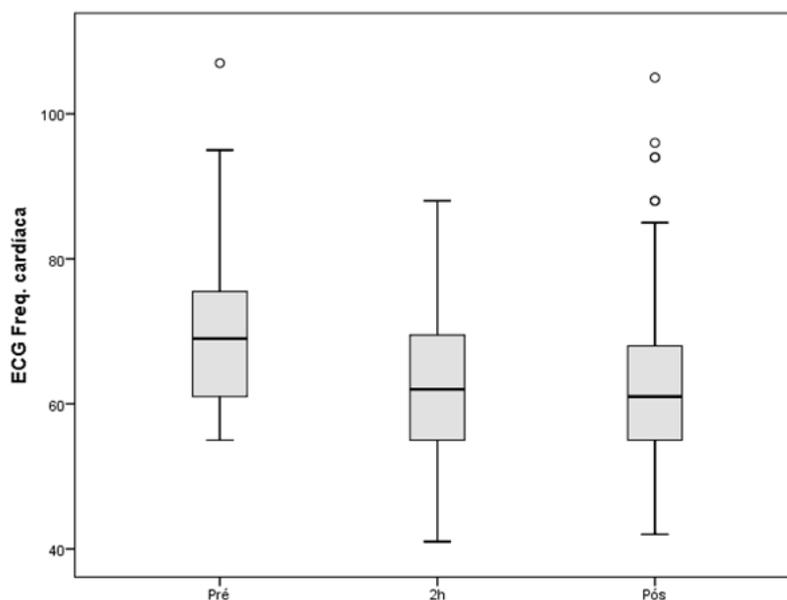
**Tabela 6-** Descrição dos parâmetros do eletrocardiograma segundo momentos de avaliação e resultado das comparações. EEG com distribuição normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlação AR(1) entre os momentos.

Pela Tabela 7, foi observado que a frequência cardíaca diminuiu em média do pré para os demais momentos avaliados ( $p < 0,05$ ), mas não houve diferença de 2h para pós ( $p > 0,999$ ). Já o QTc apresentou aumento médio estatisticamente significativo do pré para 2h ( $p = 0,015$ ), mas não houve diferença média estatisticamente significativa do QTc após 72h (pós) em relação aos demais momentos avaliados ( $p > 0,05$ ), sugerindo até uma redução de 2h para o período pós-72h ( $p = 0,066$ ).

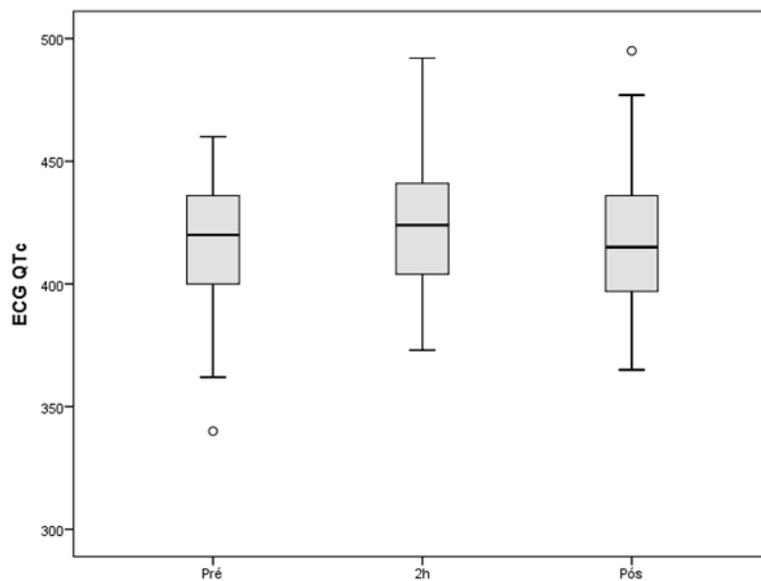
Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	p	IC (95%)	
					Inferior	Superior
Freq. Cardíaca	Pré - 2h	7.21	0.99	<0,001	4.84	9.57
	Pré - Pós	6.48	1.26	<0,001	3.47	9.50
	2h - Pós	-0.72	0.99	>0,999	-3.10	1.65
QTc	Pré - 2h	-6.92	2.47	0.015	-12.84	-1.01
	Pré - Pós	-1.19	3.15	>0,999	-8.72	6.35
	2h - Pós	5.74	2.50	0.066	-0.25	11.73

**Tabela 7-** Resultado das comparações múltiplas da FC e QTc entre os momentos de avaliação. Comparações múltiplas de Bonferroni.

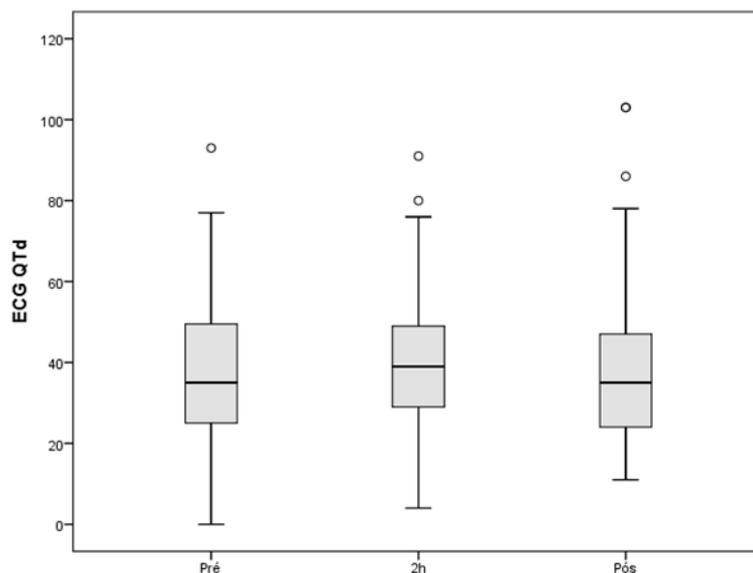
As figuras 5 a 7 ilustram em Boxplot os resultados apresentados nas Tabelas 6 e 7 .



**Figura 5-**Boxplot da frequência cardíaca segundo os momentos de avaliação.



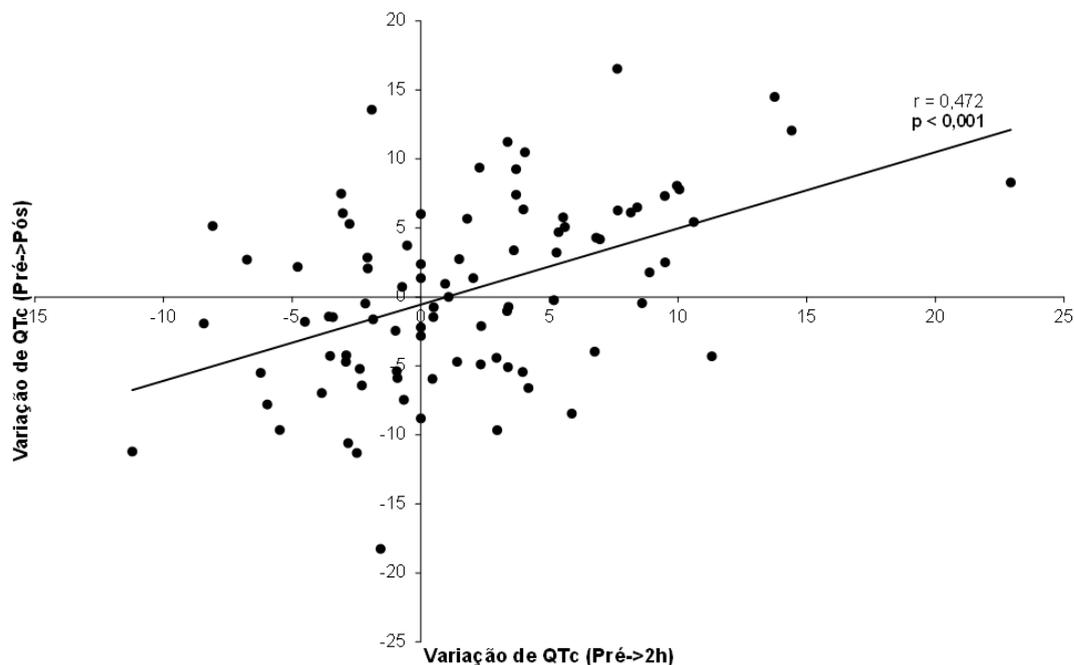
**Figura 6-Boxplot** do QTc segundo os momentos de avaliação.



**Figura 7-Boxplot** do QTd segundo os momentos de avaliação.

Foi observada correlação direta estatisticamente significativa da variação do QTc (pré-pós) com a variação do QTc (pré-2h) ( $r = 0,472$  e  $p < 0,001$ ). Embora não seja uma correlação muito expressiva, foi notado que quanto maior a variação do QTc em 2h, maior a variação do QTc em 72h. A figura 7 resume estes achados. As tabelas 8 a 11 (na sequência) mostram que, apenas a dosagem de sódio (Na) foi em média estatisticamente maior nos pacientes que interromperam a medicação devido aos sintomas ( $p = 0,022$ ),

mais nenhuma característica clínica ou de exame complementar influenciou estatisticamente nos desfechos primário e secundário ( $p > 0,05$ ).



**Figura 8.** Diagrama de dispersão entre a variação do QTc (pré-pós) e a variação do QTc (pré-2h) e resultado da correlação.

Variável	Desfecho Primário		p
	Não	Sim	
Idade em mediana (mín.; máx.)	56 (20; 86)	60,5 (42; 73)	0,532*
Sexo masculino, n (%)	39 (95,1)	2 (4,9)	0,683
IMC	27,4 (20,4; 43,8)	25,7 (22,5; 37,6)	0,761*
Cardiopatia Congênita, n (%)	2 (100)	0 (0)	>0,999
DAC, n (%)	10 (100)	0 (0)	>0,999
HAS, n (%)	37 (92,5)	3 (7,5)	>0,999
Distúrbio de Glicemia, n (%)	24 (92,3)	2 (7,7)	>0,999
DRC, n (%)	7 (100)	0 (0)	>0,999
Diurético (Alça ou Tiazídico), n (%)	11 (100)	0 (0)	>0,999
Indicação, n (%)			0,807#
EEVV	31 (91,2)	3 (8,8)	
FA	31 (93,9)	2 (6,1)	
Outras	21 (95,5)	1 (4,5)	
Dose Diária de Sotalol - mediana (mín.; máx.)	160 (60; 160)	160 (120; 160)	0,984ç
Dose por Tomada - mediana (mín.; máx.)	80 (60; 80)	80 (60; 80)	0,769ç

**Tabela 8.** Análise estatística das características clínicas para desfecho primário. Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; \* Teste

t-Student não pareado;  $\phi$  Teste Mann-Whitney

Variável	Desfecho Primário		p
	Não	Sim	
AE (mm)	37,5 (27; 68)	39 (33; 42)	0,931
S (mm)	9 (6; 12)	9 (8; 11)	0,610
PP (mm)	9 (6; 11)	9 (8; 11)	0,499
DDVE (mm)	47 (32; 61)	51,5 (49; 54)	0,140
DSVE (mm)	31 (24; 47)	33 (30; 34)	0,731
FE (Teicholz, %)	63 (60; 75)	66 (64; 69)	0,213
Ur (mg/dL)	34 (14; 71)	35 (21; 48)	0,928
Cr (mg/dL)	0,95 (0,47; 1,81)	0,94 (0,72; 1,17)	0,908
Na (mEq/L)	141 (135; 146)	141 (139; 142)	0,856
K (mEq/L)	4,4 (3,5; 5,8)	4,5 (3,9; 5,1)	0,615
Mg (mEq/L)	2 (0; 2,4)	2,1 (2; 2,4)	0,430
Frequência ECG Pré em bpm	69 (55; 107)	60,5 (59; 86)	0,233
QTc ECG Pré em ms	420 (362; 450)	410 (340; 445)	0,129
QTd ECG Pré em ms	34 (0; 93)	46 (19; 60)	0,404

**Tabela 9.** Análise estatística das características ecocardiográficas, eletrocardiográficas e laboratoriais para desfecho primário. Valores expressos em mediana (mín.; máx.). Teste t-Student não pareado.

Variável	Desfecho Secundário		p
	Não	Sim	
Idade em mediana (mín.; máx.)	56 (20; 86)	58 (31; 73)	0,982*
Sexo masculino, n (%)	37 (88,1)	5 (11,9)	>0,999
IMC	26,8 (20,4; 43,8)	27 (24; 36,4)	0,675*
Cardiopatía Congênita, n (%)	2 (100)	0 (0)	>0,999
DAC, n (%)	8 (80)	2 (20)	0,307
HAS, n (%)	36 (87,8)	5 (12,2)	>0,999
Distúrbio de Glicemia, n (%)	23 (88,5)	3 (11,5)	>0,999
DRC, n (%)	6 (85,7)	1 (14,3)	0,575
Diurético (Alça ou Tiazídico), n (%)	10 (90,9)	1 (9,1)	>0,999
Indicação, n (%)			0,426#
EEVV	31 (88,6)	4 (11,4)	
FA	28 (84,8)	5 (15,2)	
Outras	21 (95,5)	1 (4,5)	
Dose Diária de Sotalol - mediana (m	160 (80; 160)	160 (60; 160)	0,541 $\phi$
Dose por Tomada - mediana (mín.; n	80 (60; 80)	80 (60; 80)	0,562 $\phi$

**Tabela 10.** Análise estatística das características clínicas para desfecho secundário. Teste exato de Fisher; # Teste da razão de verossimilhanças; \* Teste t-Student não pareado;  $\phi$  Teste Mann-Whitney

Variável	Desfecho Secundário		p
	Não	Sim	
AE (mm)	37 (27; 68)	39 (28; 44)	0,925
S (mm)	9 (6; 12)	8 (7; 10)	0,207
PP (mm)	9 (6; 11)	8,5 (7; 10)	0,678
DDVE (mm)	47 (32; 61)	48,5 (40; 60)	0,397
DSVE (mm)	31 (24; 47)	31,5 (24; 45)	0,765
FE (Teicholz, %)	63 (60; 74)	63 (43; 75)	0,716
Ur (mg/dL)	34,5 (14; 71)	29 (20; 59)	0,375
Cr (mg/dL)	0,95 (0,47; 1,81)	1,09 (0,64; 1,44)	0,261
Na (mEq/L)	141 (135; 146)	143 (141; 144)	<b>0,022</b>
K (mEq/L)	4,3 (3,5; 5,8)	4,6 (4; 5,7)	0,055
Mg (mEq/L)	2 (0; 2,4)	2,1 (2; 2,4)	0,335
Frequência ECG Pré em bpm	69 (55; 107)	67 (55; 83)	0,517
QTc ECG Pré em ms	420 (340; 450)	418 (373; 454)	0,887
QTd ECG Pré em ms	36 (0; 93)	34 (14; 52)	0,408

**Tabela 11.** Análise estatística das características ecocardiográficas, eletrocardiográficas e laboratoriais para desfecho secundário. Valores expressos em mediana (mín.; máx.). Teste t-Student não pareado.

# DISCUSSÃO

## DISCUSSÃO

### 5.1 Relevância Clínica

Os achados do presente trabalho demonstram que a introdução ambulatorial do sotalol é segura, desde que respeitadas as prerrogativas de início com dose baixa, ajuste de dose para função renal, observação de níveis de eletrólitos, interações medicamentosas, perfil de paciente de baixo risco e com indicações clínicas adequadas. Em seis dos nossos pacientes (6/92 ; 6,5%) encontramos o desfecho primário em função de aumento percentual do QTc acima de 10%. Porém, o QTc final desses pacientes permaneceu inferior a 500 ms. Os pacientes permaneceram assintomáticos e sem complicações mesmo com a continuidade da medicação, por decisão da equipe assistente.

Pouco se tem descrito a respeito da introdução ambulatorial do sotalol. Recentemente, Kamsani et al. publicaram estudo retrospectivo observacional multicêntrico com 880 pacientes que iniciaram o sotalol entre 2008 e 2023. A dose média de início da medicação foi de  $131 \pm 53$  mg por dia. Não foram observadas arritmias ventriculares, síncope ou morte na primeira semana de uso da medicação. Apenas 1,1% dos pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QT acima do critério de segurança assumido neste trabalho, acima de 500 ms ou maior que 25% do basal (46).

Em função do risco de pró-arritmia, o FDA faz ênfase nesse alerta (*black box warning*) e recomenda a sua introdução em nível hospitalar (15). Dessa forma, a internação do paciente é ainda o protocolo predominante de introdução da medicação em muitos países como nos Estados Unidos (51).

As possibilidades de antiarrítmicos, no entanto, são limitadas e excluir o sotalol do arsenal terapêutico ou limitá-lo à introdução hospitalar restringe ainda mais o manejo clínico das arritmias ou traz inconvenientes, tanto aos diversos sistemas de saúde quanto aos pacientes. O aumento da longevidade e da incidência de arritmias como a fibrilação atrial demonstra a importância de opções terapêuticas diversificadas e conjuntas para o manejo desses pacientes (10).

A incidência de *Torsade de Pointes* com o uso do sotalol varia de 0,6% a

2,4% , com a maior parte dos casos ocorrendo durante a sua introdução (42). Com base nessas premissas, as agências de saúde regulatórias e consensos recomendam, para a sua liberação de uso clínico, a introdução hospitalar durante um período de 3 dias de monitorização, necessários para que o sotalol atinja o estado estacionário com repercussão máxima no intervalo QT (44).

À despeito das recomendações iniciais e em observação com a prática clínica, as diretrizes passaram a considerar o início ambulatorial do sotalol desde que o intervalo QT seja inferior a 450 ms, os eletrólitos séricos estejam normais e os fatores de risco associados à pró-arritmia relacionada aos medicamentos de classe III não estejam presentes (37). Mas destacando que os dados que apoiam o início ambulatorial da terapia medicamentosa antiarrítmica são mais bem estabelecidos para outros antiarrítmicos, como amiodarona e dronedarona (24). Nas novas diretrizes do *American College of Cardiology* e da *American Heart Association* de 2023 (52), assim como no Consenso Europeu para Fibrilação Atrial de 2024, essa opção não é abordada. Por outro lado o consenso Europeu da Associação Europeia de Arritmia Cardíaca (EHRA) em 2024 (53) destaca que para mulheres e pacientes com mais de 65 anos, o sotalol deva ser iniciado apenas em ambiente ambulatorial com monitoramento rigoroso, na ausência de outros fatores de risco (11).

Nosso estudo não incluiu pacientes diagnosticados com disfunção ventricular grave ou miocardiopatia hipertrófica, e apenas um pequeno número de participantes necessitou de ajustes de dose devido à disfunção renal. No entanto, é importante reconhecer que a segurança do sotalol ainda é um tema de debate nesses e em outros contextos clínicos, incluindo seu uso em idosos, possíveis diferenças entre os sexos e em pacientes com cardiodesfibriladores implantáveis.

## **5.2 Sotalol Endovenoso**

A epidemia do COVID-19 despertou um interesse crescente em reduzir interações eletivas. Somado aos desafios dos custos de saúde, protocolos mais práticos de introdução do sotalol têm sido desenvolvidos. Nesse sentido, a liberação do sotalol endovenoso como estratégia de se atingir em menor

tempo o estado estacionário para sua avaliação de segurança renovou o interesse pelo sotalol.

Em 2019, Bergen et al (54) relataram pela primeira vez o uso do sotalol IV em dose única para introdução da medicação com um período breve de observação. Tratava-se de um paciente com cardiopatia congênita complexa, histórico de arritmias atriais recorrentes e refratárias ao uso prévio de carvedilol, metoprolol e tentativa de ablação. O paciente se recusou a procedimentos adicionais e internação. Uma dose de Sotalol endovenoso (40 mg) foi administrada durante 2 horas. Duas horas após o término da infusão, foi administrada uma dose oral de 80 mg e ECGs foram obtidos 2 e 4 horas após a administração da dose oral. O paciente recebeu alta hospitalar com 80mg de sotalol oral duas vezes ao dia 10 horas após o início da internação.

A partir de modelos fundamentados em farmacodinâmica e farmacocinética, após administração endovenosa de uma dose de ataque de sotalol, uma primeira dose oral de 80mg 5h após início da infusão e uma segunda dose de 80mg 12h após a primeira dose oral, Somberg et al construíram o embasamento farmacológico para o uso endovenoso da medicação para introdução do sotalol, possibilitando a alta dos pacientes após período total de 21h em vez da tradicional internação de 72h (13)

Em 2023, Feuerborn et al publicaram a primeira série de casos (11 pacientes) de uso de sotalol endovenoso para introdução da medicação. Este estudo retrospectivo unicêntrico de mundo real em pacientes portadores de Fibrilação Atrial e Flutter Atrial sugeriu viabilidade, segurança e tolerabilidade deste protocolo com a duração média da hospitalização de 32 horas. Lit et al igualmente introduziram o sotalol para 29 pacientes com média de 1 dia de internação de forma eficaz, apesar de em 7 dos casos a infusão precisou ser interrompida por bradicardia significativa (55).

Esse protocolo foi avaliado por Steinberg et al em um estudo multicêntrico incluindo 10 centros médicos incluindo 167 pacientes, 95 dos quais prospectivo e os demais retrospectivos. De forma segura e com baixas taxas de eventos adversos, resultaram em introdução da medicação com média de internação de 1,1 dia (56)

O estudo DASH-AF, no entanto, propôs um protocolo ainda mais curto.

Foi um estudo multicêntrico envolvendo 120 pacientes de 3 diferentes centros, com redução ainda maior do tempo de internação. Os pacientes receberam uma dose oral do sotalol 4 horas após a infusão endovenosa e liberados depois 2 horas após a primeira dose oral se os critérios de segurança fossem estabelecidos. Com essa redução ainda maior do tempo de internação, houve também uma redução significativa dos custos (44).

### **5.3 Custos da Introdução do Sotalol**

Apesar de demonstrar uma redução significativa de custos em comparação à abordagem convencional de internação de 3 dias ou mesmo ao protocolo inicialmente recomendado pelo modelo farmacológico (13), há ainda preocupações em relação aos custos da introdução do sotalol e então espaço para um processo ambulatorial, visando maior custo-benefício e conveniência para o paciente e para o sistema de saúde.

Nos Estados Unidos, o custo de 3 dias de internação para introdução da medicação é estimado em \$10.000 a \$12.000 (43). A redução do tempo de internação com o sotalol endovenoso possibilitou redução de custos, mas de forma limitada, devido ao custo também elevado da formulação endovenosa. O custo de uma dose do sotalol endovenoso é estimado em \$2500.00 a \$2 700 (15, 43).

Não fizemos análise de custos e não foi possível fazer a diferença em relação ao uso EV por não dispormos de sotalol endovenoso em nosso país, mas é razoável a inferência de que a introdução ambulatorial do sotalol tenha um impacto significativo de redução de custos. .

### **5.4 Sotalol na ICFER**

A segurança do uso do sotalol é também discutida em diferentes cenários clínicos.

Estudos de pequeno e grande porte têm sido controversos e inconclusivos sobre o uso de sotalol na insuficiência cardíaca.

Em estudo realizado em cães, Visser et al. demonstrou o efeito do

sotalol em índices ecocardiográficos da função sistólica ventricular. Realizando ecocardiograma basal e em 2 a 4 horas após administração de sotalol em 27 cães portadores de arritmias ventriculares. Foi observado variação percentual negativa significativa na fração de ejeção ventricular em relação a um grupo controle de 8 cães saudáveis (9)

Um efeito inotrópico negativo do sotalol é justificável pelo seu efeito betabloqueador, mas é atenuado ou compensado posteriormente pelo aumento da contratilidade secundária à duração prolongada do potencial de ação e, portanto, a um tempo mais prolongado para a entrada de cálcio (9).

Por outro lado a insuficiência cardíaca causa regulação negativa de canais de potássio e a remodelação destes canais iônicos é de grande importância para as anormalidades de repolarização (8)

Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, realizado por Anderson et e publicado em 1986, comparou sotalol com placebo para a supressão de arritmias ventriculares. Este estudo sugeriu uma potencial melhora da FEVE com o uso de sotalol em pacientes com insuficiência cardíaca estável (57).

Em 1987, Mahmarian et al. publicaram um estudo controlado onde foi comparado os efeitos hemodinâmicos do sotalol e da quinidina. Nesse estudo o sotalol aumentou a função ventricular esquerda e o índice de volume sistólico em pacientes com função cardíaca deprimida (FEVE < 50%). Por outro lado, um terço dos pacientes com FEVE < 30% desenvolveram insuficiência cardíaca clínica ou agravamento da arritmia (58).

Em 1989 Singh et al estudaram a eficácia do sotalol no tratamento de extrassístoles ventriculares em 24 pacientes com FE normal e reduzida ( $\geq 40\%$  e  $< 40\%$  respectivamente), com redução significativa da carga de extrassístoles sem alteração significativa na função ventricular (59).

Em estudo de segurança e eficácia publicado por Kehoe et al., em 1990, com pacientes com arritmias ventriculares sustentadas refratárias, 6 dos 151 pacientes (3%) apresentaram piora da IC na primeira semana de tratamento. Apenas 2 pacientes apresentaram piora da IC após a primeira semana de tratamento. Nesse trabalho, 57% da população apresentava FEVE < 40% (57)

Na metanálise publicada por Soyka et al.(1990), estes autores examinaram a segurança do sotalol em pacientes portadores de arritmias ventriculares e supraventriculares. Apenas um por cento desses pacientes (19/1288) apresentaram IC relacionada ao medicamento dentro de 7 a 30 dias após o início do tratamento, sendo que apenas 7/1288 possuíam FE < 45% (60).

O SWORD Trial publicado em 1996, por sua vez, foi o estudo que por fim limitou o uso do sotalol para pacientes com disfunção ventricular importante. Este estudo, ao utilizar apenas o isômero d-sotalol, avaliou se a propriedade bloqueadora dos canais de potássio do d-sotalol poderia reduzir a mortalidade em pacientes com FEVE reduzida após infarto agudo do miocárdio recente ou remoto. O estudo foi interrompido antes do planejado, pois o d-sotalol se associou a um risco relativo de mortalidade maior do que o placebo em pacientes com FE de 40% ou menos, o que foi presumido principalmente devido a arritmias, incluindo bradiarritmia e TdP (32).

As propriedades classe III do sotalol podem ser responsáveis pelos efeitos nocivos no sotalol, enquanto as propriedades betabloqueadoras podem ser neutras ou benéficas em pacientes com insuficiência cardíaca (8). Os efeitos adversos do d-sotalol podem potencialmente ser compensados pela atividade betabloqueadora do isômero l do sotalol, compensando o aumento da estimulação simpática e da ativação do canal IKs em situações de IC como no pós IAM (8).

Não incluímos pacientes com disfunção ventricular grave. Apenas um paciente apresentava função ventricular esquerda < 50%. Tratava-se de um paciente portador de extrassístoles ventriculares de alta densidade sem cardiopatia estrutural e com função ventricular previamente preservada que apresentou disfunção “*mid-range*” transitória em período da maior densidade de extrassístoles.

## **5.5 Sotalol na ICFEP**

Pelo menos 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca não apresentam disfunção ventricular, demandando maior compreensão do risco de

morte e predisposição a eventos arrítmicos nesse grupo de pacientes (49). Ademais, a fibrilação atrial é comumente presente em pacientes com ICFEP, sendo necessário o uso de antiarrítmicos como o sotalol destacando a importância de se melhor conhecer o efeito do sotalol também nesse subgrupo de pacientes com ICFEP (61).

O prolongamento do intervalo QT pode ser um preditor de disfunção diastólica e os intervalos QT são mais longos em pacientes com IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) do que naqueles sem IC. (49)

Os mecanismos de aumento do risco de arritmias em pacientes com ICFEP incluem alterações eletrofisiológicas de múltiplos circuitos reentrantes e alterações dos canais iônicos, incluindo a regulação negativa de IKr, Ito e IK1 e a regulação positiva da corrente de entrada de cálcio e/ou sódio tardio (49,61).

Huang et al., em uma coorte retrospectiva a partir de prontuário eletrônico, testaram a hipótese de que o risco de prolongamento do intervalo QT associado ao sotalol e à dofetilida seria aumentado em pacientes com ICFEP. Em um período de 11 anos foram identificados 138 pacientes com ICFEr, 109 com ICFEP e 729 pacientes sem IC em uso dessas medicações. O prolongamento do intervalo QT associado à dofetilida ou ao sotalol ocorreu em 53,2%, 71,7% e 30,0% dos pacientes com ICFEP, ICFEP e sem IC, respectivamente. O prolongamento do intervalo QTc foi significativamente maior em pacientes com ICFEP e naqueles com ICFEr em comparação com aqueles sem evidência de IC (61).

Em outro estudo retrospectivo do mesmo grupo, incluindo 639 279 pacientes que utilizaram sotalol ou dofetilide entre 2014 e 2016, foi observado que o risco de TV em pacientes com prescrição de dofetilida ou sotalol foi maior não só naqueles com disfunção ventricular, mas também naqueles com ICFEP, em comparação com pacientes sem IC (49).

## **5.6 Sotalol na CMH**

Pacientes com cardiomiopatia hipertrófica têm incidência aumentada de insuficiência cardíaca, arritmias ventriculares e fibrilação atrial. Frequências cardíacas aumentadas tem efeitos deletérios nesses pacientes. O sotalol tem

sido então utilizado para esses pacientes para controle de ritmo e pelo seu efeito betabloqueador (62). A incidência de prolongamento do intervalo QT após introdução do sotalol é de cerca de 10% nesse contexto clínico (49).

As diretrizes de Fibrilação Atrial e de Cardiomiopatia hipertrófica não são claras em relação ao limite de hipertrofia ventricular esquerda para o uso do sotalol (52,53,48).

Em um estudo observacional realizado por Chen et al: com pacientes portadores de CMH e publicado em 2023, 61 pacientes utilizaram sotalol para controle de FA ou arritmias ventriculares. A maioria da coorte tinha espessura de septo interventricular acima de 15 mm e a espessura septal média foi de  $17 \pm 6$  mm. A dose diária total de sotalol foi de  $210 \pm 81$  mg. Apenas 3 pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QT com necessidade de suspensão da medicação. Nenhum paciente desenvolveu *torsades de pointes* sustentado. (62). Não tivemos pacientes com CMH em nossa casuística, o que não nos permite afirmar sobre a segurança do protocolo ambulatorial de introdução do sotalol nesse grupo de pacientes.

## 5.7 Diferença de Gênero

Lehmann et al. a partir de um banco de dados de 22 estudos clínicos envolvendo 3.135 pacientes observou que as mulheres tinham três vezes mais probabilidade de desenvolver TdP do que os homens (46). Sugere-se que as mulheres apresentam intervalo QT mais longo devido à densidade de corrente de IKr e IKi significativamente menor, conforme demonstrado em modelos de coelhos e cobaias. Além disso, a testosterona influencia a repolarização ventricular e aumenta a densidade de IKr e IKi, conforme observado em modelo animal (8).

A diferença entre sexo foi objeto de análise também a partir do QTc basal. Em estudo avaliando a relação entre o QTc basal e o QTc 3 horas após a administração de uma dose única de 80 mg de sotalol e incluindo 376 homens saudáveis e 614 mulheres saudáveis, Brentano e Salem não encontraram influência do QTc basal na extensão do prolongamento do QTc em ambos os sexos. Mas observaram que 3 horas após a administração de

sotalol, a variação do QTc foi maior em mulheres do que em homens, com diferença média de 13,5 ms (63)

Apesar destas questões, nossa casuística compreendeu mais de 50% dos pacientes do sexo feminino, sem no entanto ter sido demonstrado potencial de risco pró-arrítmico. Os efeitos colaterais não relacionados às questões de segurança foram mais comuns no sexo feminino, 16 dentre 25 pacientes com sintomas ao longo de 30 dias, mas sem diferença estatística entre os grupos ( $p > 0.05$ ).

### **5.8 Sotalol em Idosos e em pacientes com Insuficiência Renal**

Pacientes idosos frequentemente são acometidos por arritmias como a fibrilação atrial com necessidade de uso de antiarrítmicos. Constituem um grupo de risco aumentado efeitos colaterais devido à polifarmácia, comorbidades e alterações cardíacas fisiológicas próprias do envelhecimento, como hipertrofia ventricular, perda de células marcapasso natural e regulação positiva dos canais iônicos de  $Ca^{2+}$  tipo L, prolongando a duração do potencial de ação nesse grupo etário (42).

Em estudo multicêntrico e retrospectivo com 104 pacientes acima de 80 anos (média de 83 anos) que iniciaram o tratamento com sotalol ou dofetilide, Yagnala et al. demonstraram a importância de introdução dessas medicações com cautela, de acordo com as recomendações padronizadas. Cerca de 43% dos pacientes iniciaram o sotalol 120 mg duas vezes ao dia, embora apenas 21% tenham recebido alta com essa dose. Em 75% dos casos os pacientes receberam doses iniciais não corrigidas para função renal ou com QTc de base acima do permitido para início da medicação. Os pacientes que receberam dose inicial não padronizada apresentaram 4,7 vezes mais probabilidade de apresentar redução ou descontinuação da dose devido a eventos relacionados à segurança. O prolongamento do intervalo QTc correspondeu a 68% desses casos. Torsades de Pointes ocorreu em um paciente, que recebeu uma dose inicial não padronizada de sotalol (42).

Previamente, a necessidade importância do ajuste de dose para função renal já havia sido assinalada por Finks et al. Em um estudo prospectivo com

36 pacientes, 32 pacientes haviam recebido dose não corrigida para função renal. Após intervenção da equipe da farmácia clínica, em 20 pacientes a dose do sotalol foi mantida não corrigida. Observou-se um aumento da taxa de readmissão hospitalar em 6 meses no grupo em que a correção da função renal não foi realizada (36).

Em nossa casuística observamos boa tolerância do uso do sotalol em idosos. Vinte pacientes tinham mais de 65 anos (21,7%). Desses, apenas 1 paciente apresentou desfecho primário por aumento de QTc acima de 10% do basal e 1 paciente apresentou desfecho secundário, com necessidade de suspensão do sotalol por queixa de fadiga. ,

Dentre 7 pacientes com doença renal crônica, apenas 1 paciente apresentou desfecho secundário, com sintomas de tontura e edema de membros inferiores persistentes, que melhoraram com a interrupção da medicação, demonstrando que o cuidado de monitorar e ajustar a dose para pacientes com DRC são elementos importantes na segurança do uso do sotalol.

## **5.9 Sotalol em portadores de CDI**

É conhecido que a amiodarona promove um aumento dose-dependente no limiar de desfibrilação em estudos com animais e humanos com uso prolongado. Diferentemente, o sotalol reduz o limiar de desfibrilação. Sugere-se que medicamentos antiarrítmicos que bloqueiam a corrente de sódio tendem a aumentar o limiar, enquanto medicamentos que prolongam o potencial de ação tendem a diminuí-lo. Essa propriedade torna o sotalol uma terapia antiarrítmica adjuvante eficaz em pacientes com cardioversor-desfibrilador implantável (CDI) (8).

O estudo Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) demonstrou que amiodarona mais betabloqueador foi mais eficaz na prevenção de choques, seguida por sotalol isoladamente; no entanto, amiodarona mais betabloqueador apresenta um risco aumentado de efeitos adversos relacionados ao medicamento. (64)

Em nossa série de casos, 5 pacientes eram portadores de arritmia de

causa genética: 2 pacientes com Cardiomiopatia Arritmogênica do VD (CAVD) e 3 pacientes com diagnóstico de Síndrome de Brugada. Em apenas 1 dos casos (paciente com CAVD) o sotalol foi substituído por amiodarona após choque do dispositivo. Os demais pacientes permaneceram sem terapias ou com respostas adequadas à terapias de *anti-tachycardia pacing* (ATP).

O uso clínico do sotalol é portanto cercado por preocupações justificáveis diante do seu potencial risco. A controvérsia da sua segurança em diferentes cenários clínicos sugere, por consequente, que esse risco de fato não é totalmente quantificado, mas de qualquer forma minimizado, permitindo seu uso quando feito de forma criteriosa e cuidadosa.

### **5.10 Limitações do Estudo**

A introdução oral do sotalol é suscetível à influência de muitos fatores como função renal, índice de massa corpórea, absorção intestinal e outros fatores, contribuindo para heterogeneidade significativa entre os pacientes.

Não foi possível realizar Holter seriado e de forma padronizada para todos os pacientes, a fim de avaliar possível efeito colateral de aumento da carga de extrassístoles.

A eclosão da Pandemia da COVID 19 dificultou a inclusão de pacientes, não só pela diminuição do número de consultas na nossa instituição, mas também pela necessidade de espera de 2h no hospital para inclusão no protocolo, além da necessidade de retorno em outro dia para realização do terceiro ECG.

Não foi feita a avaliação tardia de longo prazo dos pacientes, entretanto, como em qualquer paciente sob uso de medicações crônicas, não se deve prescindir das reavaliações e reconsiderações sobre a manutenção ou suspensão do fármaco.

# CONCLUSÕES

## CONCLUSÕES

A introdução ambulatorial de sotalol para pacientes com perfil de baixo risco é segura, desde que seguidos os parâmetros de segurança estabelecidos na literatura, bem como permite diminuir o tempo de reavaliação do efeito da medicação no intervalo QTc.

A realização de um eletrocardiograma após a primeira dose do sotalol pode ser um bom preditor de segurança no início da introdução da medicação.

Os eventos adversos foram não significativos e em sua maioria de natureza extra-cardíaca, sem relação com alterações eletrocardiográficas de prolongamento do intervalo QTc.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

1. Betapace (sotalol hydrochloride) tablets prescribing information [Internet]. Wayne (NJ): Berlex Laboratories; 2011 May 24. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021151s010lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021151s010lbl.pdf)
2. Singh BN. Antiarrhythmic actions of DL-sotalol in ventricular and supraventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20(Suppl 2):S75-90.
3. Berlex Laboratories. Betapace (sotalol hydrochloride) product monograph. Wayne (NJ): Berlex Laboratories; 1992 Dec.
4. Mason JW, for the Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators. A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med.* 1993;329(7):452-8.
5. Jurkiewicz NK, Sanguinetti MC. Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: specific block of rapidly activating delayed rectifier K<sup>+</sup> current by dofetilide. *Circ Res.* 1993;72(1):75-83.
6. Sanguinetti MC. Modulation of potassium channels by antiarrhythmic and antihypertensive drugs. *Hypertension.* 1992;19(3):228-36.
7. Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK. Two components of cardiac delayed rectifier K<sup>+</sup> current: differential sensitivity to block by class III antiarrhythmic agents. *J Gen Physiol.* 1990;96(1):195-215.
8. Augustin N, Alvarez C, Kluger J. The arrhythmogenicity of sotalol and its role in heart failure: a literature review. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2023;82(2):86-92. doi:10.1097/FJC.0000000000001439.
9. Visser LC, Kaplan JL, Nishimura S, Gunther-Harrington CT, Bélanger C, Oldach MS, et al. Acute echocardiographic effects of sotalol on ventricular systolic function in dogs with ventricular arrhythmias. *J Vet Intern Med.* 2018;32(4):1299-307. doi:10.1111/jvim.15224.
10. Mascarenhas DAN, Mudumbi PC, Kantharia BK. Outpatient initiation of sotalol in patients with atrial fibrillation: utility of cardiac implantable electronic devices for therapy monitoring. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21(6):693-700. doi:10.1007/s40256-021-00493-7.

11. Merino JL, Tamargo J, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Crijns HJGM, Dobrev D, et al. Practical compendium of antiarrhythmic drugs: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association of the ESC. *Europace*. 2025 Mar 30 [Epub ahead of print]. doi:10.1093/europace/euaf076.
12. Mubarik A, Kerndt CC, Patel P, Cassagnol M. Sotalol. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 February 26]. PMID: 30521253.
13. Somberg JC, Vinks AA, Dong M, Molnar J. Model-informed development of sotalol loading and dose escalation employing an intravenous infusion. *Cardiol Res*. 2020;11(5):294-304. doi:10.14740/cr1143.
14. Rabatin A, Snider MJ, Boyd JM, Houmsse M, Boyd JM. Safety of twice daily sotalol in patients with renal impairment: a single center, retrospective review. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3):2047. doi:10.4022/jafib.2047.
15. Savona SJ, Daoud EG. Something old, something new: reinventing antiarrhythmic drug loading with intravenous sotalol. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(4):565-8. doi:10.1016/j.jacep.2022.12.027.
16. Kehoe RF, Zheutlin TA, Dunnington CS, Mattioni TA, Krone RJ, Naccarelli GV, et al. Safety and efficacy of sotalol in patients with drug-refractory sustained ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*. 1990;65(8):58A-64A.
17. Amiodarone vs Sotalol Study Group. Multicentre randomized trial of sotalol vs amiodarone for chronic malignant ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J*. 1989;10(8):685-94.
18. Obel IWP, Jardine R, Haitus B, Millar RNS. Efficacy of oral sotalol in reentrant ventricular tachycardia. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1990;4(2):613-8.
19. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S444-64.
20. Neumar RW, Otto CW, Link MS, Kronick SL, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122(18 Suppl 3):S729-67.

21. Berlex. Betapace AF (sotalol hydrochloride) tablets prescribing information. Wayne (NJ): Berlex Laboratories; 2000 Feb.
22. Benditt DG, Williams JH, Jin J, Deering TF, Zucker R, Browne KF, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,L-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or flutter. *Am J Cardiol.* 1999;84(3):270-7.
23. Prystowsky EN, Benson DW Jr, Fuster V, Hart RG, Kay GN, Myerburg RJ, et al. Management of patients with atrial fibrillation: a statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association. *Circulation.* 1996;93(6):1262-77.
24. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76.
25. Knudson JD, Cannon BC, Kim JJ, Moffett BS. High-dose sotalol is safe and effective in neonates and infants with refractory supraventricular tachyarrhythmias. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(7):896-903.
26. van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GT, ter Heide H, Pistorius L, Freund MW. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):285-93.
27. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rammeloo L, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation.* 2011;124(16):1747-54.
28. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(11):1076-83.
29. Wolbrette DL. Risk of proarrhythmia with class III antiarrhythmic agents: sex-based differences and other issues. *Am J Cardiol.* 2003;91(6A):39D-44D.
30. Shantsila E, Watson T, Lip GY. Drug-induced QT-interval prolongation and proarrhythmic risk in the treatment of atrial arrhythmias. *Europace.* 2007;9(Suppl 4):iv37-44.

31. Weeke P, Delaney J, Mosley JD, Wells Q, Van Driest S, Norris K, et al. QT variability during initial exposure to sotalol: experience based on a large electronic medical record. *Europace*. 2013;15(12):1791-7.
32. Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, Friedman PL, MacNeil DJ, Moulton KM, et al. Mortality in the Survival With Oral D-sotalol (SWORD) trial: why did patients die? *Am J Cardiol*. 1998;81(7):869-76.
33. Sullivan SD, Orme ME, Morais E, Mitchell SA. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):229-36.
34. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD005049.
35. Coughtrie AL, Behr ER, Layton D, Marshall V, Camm AJ, Shakir SAW. Drugs and life-threatening ventricular arrhythmia risk: results from the DARE study cohort. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016627.
36. Finks SW, Rogers KC, Manguso AH. Assessment of sotalol prescribing in a community hospital: opportunities for clinical pharmacist involvement. *Int J Pharm Pract*. 2011;19(4):281-6.
37. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114(7):e257-354.
38. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1-e88.
39. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.

40. Agusala K, Oesterle A, Kulkarni C, Caprio T, Subacius H, Passman R. Risk prediction for adverse events during initiation of sotalol and dofetilide for the treatment of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(4):490-8.
41. Sauer AJ, Kaplan R, Xue J, Dorsey P, Hayes M, Shah SJ, et al. Electrocardiographic markers of repolarization heterogeneity during dofetilide or sotalol initiation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;113(12):2030-5.
42. Yagnala N, Moreland-Head L, Zieminski JJ, Mara K, Macielak S. Assessment of dofetilide or sotalol tolerability in the elderly. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2024;29:10742484231224536.
43. Varela DL, Burnham TS, May HT, Bair TL, Steinberg BA, Muhlestein JB, et al. Economics and outcomes of sotalol in-patient dosing approaches in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(3):333-42.
44. Lakkireddy D, Ahmed A, Atkins D, Bawa D, Garg J, Bush J, et al. Feasibility and safety of intravenous sotalol loading in adult patients with atrial fibrillation (DASH-AF). *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(4):555-64.
45. Funk MC, Cates KW, Rajagopalan A, Lane CE, Lou J. Assessment of QTc and risk of torsades de pointes in ventricular conduction delay and pacing: a review of the literature and call to action. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*. 2021;62(5):501-10.
46. Kamsani SH, Middeldorp ME, Chiang G, Stefil M, Evans S, Nguyen MT, et al. Safety of outpatient commencement of sotalol. *Heart Rhythm O2*. 2024;5(6):341-50.
47. Lopes NHM, Grupi C, Dina CH, Gois AFT, Hajjar LA, Ayub B, et al. Análise da dispersão do intervalo QT em pacientes com infarto agudo do miocárdio: efeito da reperfusão coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(2):91-8.
48. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2024;149(23):e1239-e1311.
49. Huang CY, Overholser BR, Sowinski KM, Jaynes HA, Kovacs RJ, Tisdale JE. Arrhythmias in patients with heart failure prescribed dofetilide or sotalol. *JACC Adv*. 2024;3(11):101354.

50. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, El Kadi S, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation*. 2018;138(21):2345-58.
51. LaBreck ME, Chopra N, Robinson A, Billakanty SR, Fu EY, Nemer DM, et al. Home sotalol initiation for the management of atrial and ventricular arrhythmias using remote electrocardiographic monitoring. *JACC Clin Electrophysiol*. 2025;11(2):386-96.
52. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2024;149(1):e1-e156.
53. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314-414.
54. Von Bergen NH, Beshish AG, Maginot KR. Outpatient intravenous sotalol load to replace 3-day admission oral sotalol load. *HeartRhythm Case Rep*. 2019;5(7):382-3.
55. Liu AY, Charron J, Fugaro D, Spoolstra S, Kaplan R, Lohrmann G, et al. Implementation of an intravenous sotalol initiation protocol: implications for feasibility, safety, and length of stay. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;34(3):502-6.
56. Steinberg BA, Holubkov R, Deering T, Groh CA, Mittal S, Kennedy R, et al. Expedited loading with intravenous sotalol is safe and feasible-primary results of the Prospective Evaluation Analysis and Kinetics of IV Sotalol (PEAKS) Registry. *Heart Rhythm*. 2024;21(7):1134-42.
57. Anderson JL, Askins JC, Gilbert EM, Menlove RL, Lutz JR. Multicenter trial of sotalol for suppression of frequent, complex ventricular arrhythmias: a double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation of two doses. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(4):752-62.
58. Mahmarian JJ, Verani MS, Hohmann T, Trotman-Dickenson B, Pratt CM. The hemodynamic effects of sotalol and quinidine: analysis by use of rest and exercise gated radionuclide angiography. *Circulation*. 1987;76(2):324-31.

59. Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet*. 1979;1(8131):1374-6.
60. Soyka LF, Wirtz C, Spangenberg RB. Clinical safety profile of sotalol in patients with arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1990;65(8):74A-83A.
61. Huang CY, Overholser BR, Sowinski KM, Jaynes HA, Kovacs RJ, Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2024;19(8):e0308999.
62. Chen C, Lal M, Burton Y, Chen H, Stecker E, Masri A, et al. Efficacy and safety of dofetilide and sotalol in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Commun Med (Lond)*. 2023;3:99.
63. Funck-Brentano C, Salem JE. Influence of baseline QTc on sotalol-induced prolongation of ventricular repolarization in men and women. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(7):3510-5.
64. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study. *JAMA*. 2006;295(2):165-71.

# ANEXOS

## Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética – CAPPesq



[Esqueceu a senha?](#) [Cadastre-se](#) v3.6.1

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

### CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:  Número do Parecer:

Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.

#### DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:		
<input type="text" value="Avaliação da Segurança de um Protocolo de Introdução Ambulatorial de Sotalol"/>		
Número do CAAE:	Número do Parecer:	
<input type="text" value="27730620.9.0000.0068"/>	<input type="text" value="4053146"/>	
Quem Assinou o Parecer:	Pesquisador Responsável:	
<input type="text" value="ALFREDO JOSE MANSUR"/>	<input type="text" value="Francisco Carlos da Costa Darrieux"/>	
Data Início do Cronograma:	Data Fim do Cronograma:	Contato Público:
<input type="text" value="27/01/2020"/>	<input type="text" value="27/07/2021"/>	<input type="text" value="null"/>

## **Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

#### **DADOS DA PESQUISA**

Título da pesquisa – **“Avaliação da Segurança de um Protocolo de Introdução Ambulatorial do Sotalol”**

Pesquisador principal – Prof. Dr Francisco Carlos da Costa Darrieux

Departamento/Instituto – Médico assistente no Núcleo de Arritmia do Incor, Hospital de Clínicas - Faculdade de Medicina - USP

---

O(A) sr(a). ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo “Avaliação da Segurança de um Protocolo de Introdução Ambulatorial do Sotalol”.

#### **Do que se trata este estudo?**

Neste estudo nós iremos acompanhar o seu início de tratamento com um medicamento já conhecido e aprovado no Brasil há muitos anos, que se chama Cloridrato de Sotalol. Este remédio é usado para tratar pessoas que sofrem de arritmia cardíaca, que é o seu caso. O nosso objetivo é avaliar o início dessa medicação sem a necessidade de internação hospitalar. Apesar de já fazermos uso inicial desta medicação de forma domiciliar, rotineiramente há alguns anos, com seguimento na forma de consulta médica alguns dias após o início, ainda há recomendações por alguns outros serviços de internação no hospital de pelo menos três dias para início do tratamento desta medicação.

Este estudo será uma maneira de comprovar formas de tratamento já utilizadas pelo serviço, com bons resultados iniciais. O(A) sr(a). já faz parte do grupo de pacientes em seguimento clínico na Unidade de Arritmia Cardíaca do Instituto

do Coração, com necessidade do uso do Sotalol, prescrito pelo médico que o atendeu, para o tratamento da sua doença.

O(A) sr(a). e/ou seu responsável legal estão recebendo esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para decidir se participará ou não deste estudo. Este documento descreve, de uma maneira simples, como será desenvolvido o estudo e quais são suas responsabilidades.

A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) sr(a). receberá uma via assinada deste documento, que contém todas as explicações. Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) sr(a). poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) sr(a). tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso sr(a). decida sair do estudo, o(a) sr(a). deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

### **Qual é a duração de minha participação?**

A duração prevista de sua participação é de 30 dias, momento em que você será reavaliado (a) por consulta médica presencial ou por contato telefônico quanto às medicações em uso e/ou presença de efeitos colaterais relacionados ao sotalol, bem como a necessidade de manter, suspender ou substituir o fármaco, conforme critério clínico de rotina ambulatorial.

### **Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?**

Com a sua participação neste estudo, o(a) sr(a). fará os exames que são realizados de forma rotineira no seu tratamento da arritmia (eletrocardiogramas), com a diferença da realização de um eletrocardiograma 2 horas após a tomada da primeira dose de sotalol. A seguir estão descritos as intervenções e procedimentos que o senhor será submetido durante o estudo:

Eletrocardiograma: após assumir posição deitada, serão colocados sensores no seu peito para registrar a atividade elétrica do seu coração. Esses sensores são chamados de eletrodos e serão aderidos ao peito por sucção.

### **Quais são as minhas responsabilidades?**

Se o(a) sr(a). concordar em participar desta pesquisa será submetido(a) a um eletrocardiograma no momento da sua inclusão no estudo. Além disso, tem o compromisso de comparecer a outros dois exames de eletrocardiograma, um deles duas horas após a primeira dose de Sotalol e o outro depois de três dias. A sua evolução clínica poderá ser verificada também por contato telefônico após, no mínimo de 30 dias.

### **Quais são os possíveis riscos e desconfortos ao participar neste estudo?**

Segundo a Resolução 466/12 “Qualquer pesquisa tem a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente”.

Não há risco adicional pela participação do estudo. Os riscos são próprios do medicamento prescrito, necessário para o seu tratamento, que serão devidamente esclarecidos pelo seu médico assistente antes do início da medicação, independente da sua participação ou não no estudo em questão.

Quanto aos exames realizados, o eletrocardiograma pode causar discreta irritação na pele pelo contato do metal e álcool, caso tenha alergia ou pele sensível.

### **Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?**

O(A) sr(a). não será beneficiado diretamente pelos resultados deste estudo, contudo estará contribuindo para otimizar o atendimento de pacientes com a mesma patologia que a sua.

### **Serei pago ou reembolsado para participar deste estudo?**

Sua participação será isenta de despesas pessoais em qualquer etapa do estudo, incluindo exames e consultas. Também não existirá compensação financeira relacionada à sua participação. Esclarecemos que a indicação da

medicação é da consulta prévia à inclusão no protocolo e que o projeto de pesquisa não arca com os custos de aquisição da medicação, durante ou após concluído o estudo.

### **Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?**

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. A confidencialidade e privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

### **Contato em caso de dúvidas ou emergência**

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

O Pesquisador Responsável deste estudo, médico do estudo, é o **Dr. Francisco Carlos da Costa Darrieux**, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Avenida Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44, Cerqueira Cesar, São Paulo – SP, telefone: (11) 2661 5341 (horário comercial), e email: [frdarrieux@gmail.com](mailto:frdarrieux@gmail.com).

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre seus direitos como paciente de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP ( HCFMUSP). Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Eu, \_\_\_\_\_  
fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário na qual responderei. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do participante (ou do representante legal)

\_\_\_\_\_  
Nome da testemunha (se necessário)

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha (se necessário)

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_