

Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida na Insuficiência Cardíaca: Da Evidência à Prática Clínica

Hydralazine and Isosorbide Dinitrate in Heart Failure: From Evidence to Clinical Practice

Miguel Morita Fernandes-Silva,¹ Ana Carolina Krachinski de Andrade Gama,¹ Gabriela Yumi Konno Saito,¹ Bruna Czelusniak Goulart,¹ Even Edilce Mol,² Marco Stephan Lofrano-Alves¹

Universidade Federal do Paraná,¹ Curitiba, PR – Brasil

Pontifícia Universidade Católica do Paraná,² Curitiba, PR – Brasil

Resumo

O tratamento da Insuficiência Cardíaca (IC) com Fração de Ejeção reduzida (ICFe) evoluiu significativamente ao longo do tempo, com a emergência de várias farmacoterapias, visando diferentes vias fisiopatológicas. Enquanto antagonistas neuro-humorais como Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e betabloqueadores tornaram-se terapias de primeira linha, a principal mudança de paradigma ocorreu com medicações com efeitos vasodilatadores, incluindo a combinação de hidralazina e dinitrato de isossorbida (H-ISDN). Embora o papel da H-ISDN tenha sido ofuscado ao longo do tempo, ele continua significativo, particularmente em algumas populações.

Com benefícios hemodinâmicos comprovados na IC reduzindo-se tanto a pré-carga como a pós-carga, a H-ISDN foi inicialmente testada na década de 80 no *Vasodilator Heart Failure Trial I* (V-HeFT I), com resultados promissores. No entanto, ensaios subsequentes como o V-HeFT II indicaram que os IECA eram superiores à H-ISDN na redução de mortalidade.

Posteriormente, análises pós-hoc dos ensaios V-HeFT sugeriram um benefício potencial da H-ISDN em pacientes negros. Tal fato estimulou o desenvolvimento do *African-American Heart Failure trial* (A-HeFT), que demonstrou uma redução na mortalidade com H-ISDN em pacientes negros com ICFe, que recebiam tratamento padrão da IC incluindo IECA.

Diretrizes atuais recomendam H-ISDN em pacientes negros com ICFe que permanecem sintomáticos apesar de terapia farmacológica otimizada ou que não toleram o uso de IECA ou de bloqueadores de receptor de angiotensina. No entanto, o uso de H-ISDN em outros grupos raciais e alguns cenários clínicos como IC descompensada ou insuficiência renal continua menos claro por falta

de evidências. Neste artigo, revisamos a história, os mecanismos farmacológicos, e as evidências clínicas para a H-ISDN no tratamento de ICFe.

Introdução

Ao longo dos anos, o tratamento da insuficiência cardíaca (IC) mudou com a descoberta de novas fisiopatologias. Entre as décadas de 40 e 60, o conceito cardiorenal prevaleceu na IC,¹ de modo que os diuréticos e digitálicos eram usados sob a premissa de que aumentariam a excreção de água e eletrólitos, e melhorariam a contratilidade do miocárdio, possibilitando uma melhor função cardíaca.² Entre a década de 70 e 80, no entanto, descobriu-se que a ejeção ventricular dependia da resistência à ejeção de sangue,³ o que motivou o uso de medicamentos agindo sobre a hemodinâmica do sistema cardiovascular, como as drogas vasodilatadoras.

A representação primária dessas drogas foi a combinação de Hidralazina (H) e nitratos. Apesar de sua constante recomendação em diretrizes de tratamento da IC, esses medicamentos têm sido negligenciados e esquecidos. Neste artigo, fazemos uma revisão de evidências, mecanismos, e recomendações atuais para a combinação de H com Dinitrato de Isossorbida (H-ISDN).

História

O paradigma neuro-humoral da IC foi muito aceito pela comunidade científica, promovendo os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB), antagonistas de receptores mineralocorticoides (ARMs), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs), e inibidores do receptor de angiotensina-neprilissina (ARNI) à primeira linha de tratamento da IC com fração de ejeção reduzida (ICFe).⁴ Essa aceitação foi graças a grandes ensaios clínicos que consistentemente provaram a eficácia desses agentes na redução da mortalidade. Os primeiros ensaios com IECA foram o CONSENSUS⁵ (1987) e o SOLVD⁶ (1991) – ambos comprovando a eficácia do enalapril em comparação a placebo. Em seguida, o RALES⁷ (1999), com espironolactona, e o EMPHASIS-HF⁸ (2011), com a eplerenona, consolidaram o uso de ARM na prática clínica. Para os BB, os estudos CIBIS-II⁹ (1999), MERIT-HF¹⁰ (1999), e COPERNICUS¹¹ (2001) confirmaram os benefícios do bisoprolol, do succinato de metoprolol e do carvedilol, respectivamente, em pacientes com IC.

Apesar do conceito neuro-humoral aceito atualmente, a ideia de usar vasodilatadores na IC surgiu na década de 70 com a administração endovenosa de nitroprussiato de

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Raça; Hidralazina; Dinitrato de Isossorbida.

Correspondência: Miguel Morita Fernandes da Silva •

Universidade Federal do Paraná - Rua General Carneiro, 181. CEP 80060-900, Curitiba, PR - Brasil

E-mail: miguelmorita@ufpr.br

Artigo recebido em 04/04/2024, revisado em 09/04/2024, aceito em 09/04/2024

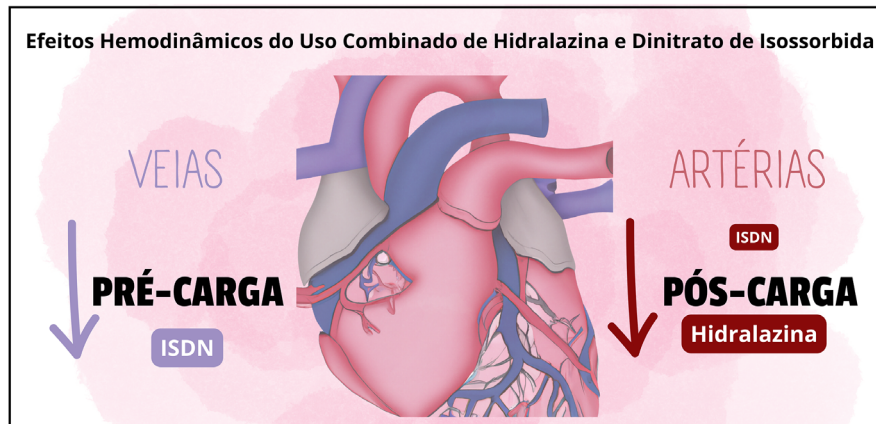
Editor responsável pela revisão: Luis Beck-da-Silva

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20240019>

Figura Central: Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida na Insuficiência Cardíaca: Da Evidência à Prática Clínica



ABC Heart Failure & Cardiomyopathy



Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida

V-HEFT I	V-HEFT II	A-HEFT
1986	1991	2004
↓ 34% mortalidade	inferior ao Enalapril	↓ 43% mortalidade em negros

ABC Heart Fail Cardiomyop. 2024; 4(1):e20240019

A combinação de hidralazina com dinitrato de isossorbida tem efeitos hemodinâmicos favoráveis na insuficiência cardíaca. Sua eficácia clínica foi testada em três ensaios clínicos principais: o V-HeFT I em 1986 mostrou que ela reduz a mortalidade em comparação ao placebo; no V-HeFT II, em 1991, a combinação mostrou ser inferior ao enalapril; e o A-HeFT em 2004 mostrou que ela reduz mortalidade em indivíduos negros quando adicionada à terapia padrão da insuficiência cardíaca. Fonte: os autores.

sódio, que mostrou reduzir a resistência vascular sistêmica, diminuindo a pressão de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo (VE), e melhorando o débito cardíaco em pacientes com IC.¹² Esses benefícios hemodinâmicos motivaram a busca de agentes orais para pacientes com IC crônica. Em 1974, Franciosa et al.¹³ testaram o uso de ISDN oral em 12 pacientes com IC, mostrando uma redução da pressão diastólica final do VE (PDFVE).¹³ Três anos depois, Franciosa e Cohn estudaram o efeito da H em 16 pacientes com IC, demonstrando uma redução na resistência vascular sistêmica similar à obtida com o nitroprussiato, combinada com um aumento mais substancial no índice cardíaco.¹⁴ Em 1977, Massie et al.¹⁵ testaram H-ISDN em 12 pacientes com IC crônica grave. Os autores demonstraram que a combinação H-ISDN reduziu tanto a pressão de enchimento ventricular quanto a resistência vascular periférica, gerando um benefício hemodinâmico que não era alcançado quando somente a H ou a ISDN eram administradas sozinhas.¹⁵ Esses estudos

motivaram uma pesquisa mais aprofundada sobre a eficácia da combinação H-ISDN.¹⁶ Originalmente, a H era usada no tratamento da hipertensão,¹⁴ enquanto a ISDN era empregada principalmente na angina pectoris.¹⁶ A ideia de associá-las foi criar um efeito sinérgico entre um vasodilatador arterial (H), que reduziria a pós-carga, e um vasodilatador venoso (ISDN), que reduziria a pré-carga.¹⁵

Em 1986, um grande ensaio randomizado conhecido como *Vasodilator Heart Failure Trial I* (V-HeFT I) foi conduzido para avaliar o efeito da H-ISDN em comparação a placebo. O ensaio demonstrou uma redução significativa nas taxas de mortalidade no grupo que recebeu H-ISDN.¹⁷

Devido ao uso crescente de antagonistas neuro-humorais altamente eficazes na década de 90, o mesmo grupo que desenvolveu o V-HeFT I decidiu realizar uma comparação entre os IECAs e H-ISDN, criando o V-HeFT II.^{17,18} Neste ensaio, os pacientes com IC crônica foram aleatoriamente separados para receber enalapril ou H-ISDN. Os resultados

Artigo de Revisão

revelaram uma redução significativa na mortalidade no grupo que recebeu enalapril em comparação ao que recebeu H-ISDN.¹⁸ Essa evidência fortaleceu o uso de IECA em relação a H-ISDN na prática clínica, relegando a H-ISDN à segunda opção de tratamento para a IC.^{4,19}

Em 1987, Jay Conh, autor dos estudos V-HeFT, submeteu ao FDA (*Food and Drug Administration*) uma patente para um comprimido de H-ISDN, o que levou à produção da “BiDil”, um único comprimido contendo H e ISDN.^{20,21} Embora a patente tenha sido aprovada, a comercialização da BiDil foi negada pelo FDA com base nos resultados do V-HeFT II, que sugeriu que a H-ISDN foi inferior ao IECA.²²

Posteriormente, depois de uma análise post-hoc dos ensaios V-HeFT sugerindo que a H-ISDN poderia ser particularmente benéfico entre indivíduos negros,²³ a empresa NitroMed submeteu ao FDA uma patente “específica para a raça” da BiDil. O FDA afirmou a aprovação do BiDil se houvesse um ensaio confirmando o benefício da droga no tratamento da IC em afro-americanos, o que motivou a NitroMed a promover o *African-American Heart Failure Trial* (A-HeFT).²⁰ O ensaio A-HeFT, publicado em 2004,^{24,25} separou, aleatoriamente, pacientes afro-americanos com IC para receber H-ISDN ou placebo além do tratamento ótimo para IC, incluindo IECA. O ensaio foi interrompido precocemente, dado o claro benefício da H-ISDN sobre a mortalidade.²⁵

Após a análise dos resultados do A-HeFT, o FDA aprovou, em 2005, o uso do BiDil no tratamento da IC em pacientes negros.²² Paralelamente, diretrizes para o manejo da IC fizeram recomendações específicas para H-ISDN, o que consolidou seu uso na prática clínica.^{4,19}

A linha do tempo dos estudos mencionados está descrita na Figura 1.

Farmacodinâmica

Hidralazina

A H é um vasodilatador direto das arteríolas, comumente usada no tratamento de hipertensão arterial refratária, emergências hipertensivas, pré-eclâmpsia e, mais recentemente, ICFeR, associada com ISDN.^{26,27}

O mecanismo de ação da H requer elucidação. Evidências sugerem que pode envolver a homeostase do cálcio intracelular, ou inibindo a liberação de cálcio pelo retículo endoplasmático das células do músculo liso vascular, ou inibindo a fosforilação da miosina nessas células.^{26,28,29} Isso leva ao relaxamento muscular, resultando na vasodilatação arterial e, portanto, em menor resistência vascular periférica, reduzindo a pós-carga. Por outro lado, esse mecanismo estimula a liberação de epinefrina e norepinefrina pelos barorreceptores, aumentando o retorno venoso e o débito cardíaco.^{17,30} Essa estimulação compensatória do sistema nervoso simpático causa um de seus principais efeitos colaterais: taquicardia reflexa, a qual pode ser mitigada pela associação com BB.^{26,31,32} Além disso, foi sugerido que a H possui efeitos antioxidantes, inibindo a formação de espécies reativas de oxigênio, tais como o superóxido, que interfere no metabolismo de Óxido Nítrico (NO).

Dinitrato de isossorbida

O ISDN é um vasodilatador direto, atuando em vasos arteriais e venosos, mas com ação primária no componente venoso, reduzindo principalmente a pré-carga e a PDFVE. Esse nitrato orgânico atua estimulando a sinalização do NO, comumente usado para tratar angina, infarto do miocárdio, e IC congestiva.³³⁻³⁵

HIDRALAZINA E DINITRATO DE ISOSSORBIDA - LINHA DO TEMPO

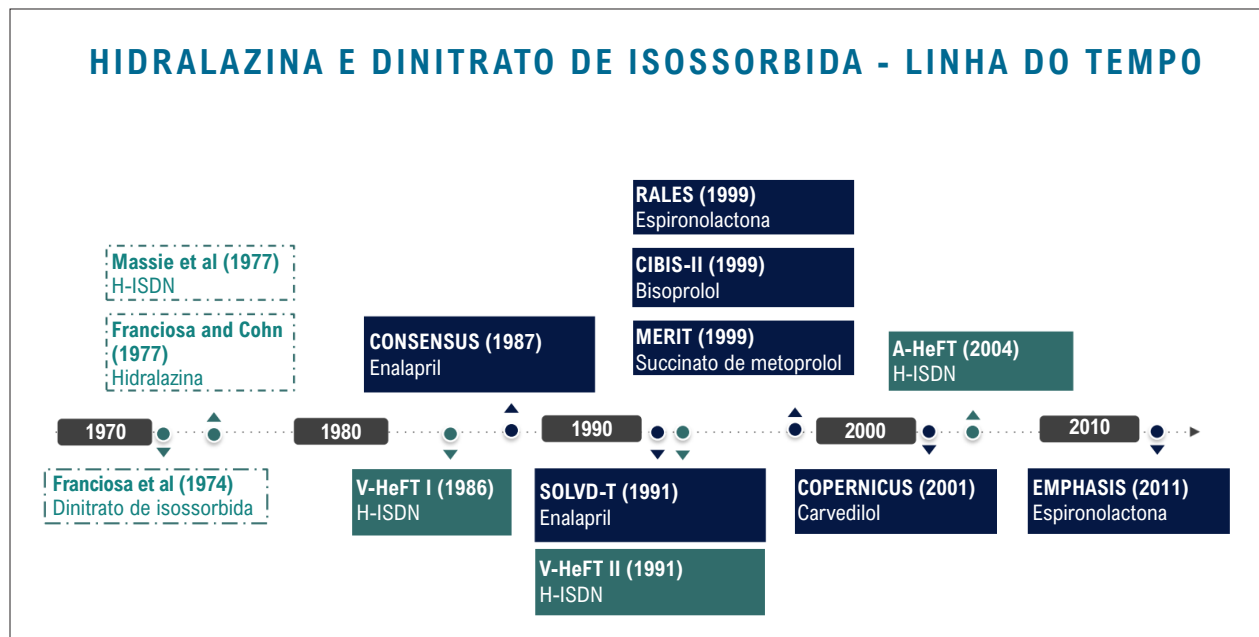


Figura 1 – Linha do tempo das evidências que corroboram o uso de hidralazina e dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca; em azul: ensaios relacionados ao paradigma neuro-humoral da insuficiência cardíaca; em verde: ensaios relacionados à teoria hemodinâmica da insuficiência cardíaca; em linhas verdes pontilhadas: ensaios iniciais que testaram a hipótese dos vasodilatadores na insuficiência cardíaca, mas sem mortalidade como desfecho primário; fonte: os autores.

O NO existe em três isoformas (induzida, neuronal e endotelial), e é sintetizado a partir da L-arginina pela enzima NO sintase (NOS), um processo estimulado por uma variedade de estímulos químicos e físicos, mediante interação com agonistas específicos.^{36,37} Então, o NO endotelial difunde-se às células musculares lisas adjacentes, onde se liga à enzima guanilato ciclase solúvel, levando à conversão do trifosfato de guanosina ao monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), ativando múltiplas quinases. Isso resulta em relaxamento muscular e vasodilatação por múltiplos mecanismos, refletindo uma íntima relação entre o NO e a homeostase vascular.³⁸⁻⁴¹ A farmacodinâmica da H-ISDN está resumida na Figura 2.

O mecanismo de vasodilatação induzido pelo NO parece estar diminuído em pacientes negros devido à menor biodisponibilidade de NO, combinada com um maior desequilíbrio entre NO e superóxidos. O aumento da biodisponibilidade do NO poderia explicar o potencial benefício da terapia com H-ISDN nesses pacientes, embora isso ainda não tenha sido comprovado.^{25,42-44}

Possível sinergismo entre hidralazina e dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca

Diferentes mecanismos foram propostos para explicar um potencial efeito sinérgico entre a H e o ISDN. A combinação de ISDN com H tem efeitos hemodinâmicos

favoráveis que são centrais no manejo da ICFeR, ao contribuir para reduzir tanto a pré-carga como a pós-carga (Figura 3, Figura Central).⁴⁵

Ainda, o NO influencia a sinalização de várias moléculas, particularmente nos resíduos de cisteína, por um processo chamado S-nitrosilação, que afeta a contratilidade cardíaca. Enquanto os superóxidos facilitam esse processo, concentrações elevadas de superóxidos têm o efeito oposto, inibindo esse mecanismo de sinalização e prejudicando a via do NO. Na IC, ocorre um aumento na produção de superóxido, que afeta a síntese de NO, sugerindo o papel da sinalização nitroso-redox nessa doença. A H possui propriedades antioxidantes que inibem a produção de superóxidos. Isso melhora e prolonga a ação do ISDN atenuando a tolerância à essa medicação e melhorando a disponibilidade do NO nos vasos sanguíneos (Figura 4).^{46,47}

Evidências de ciência pré-clínica

No início da década de 90, foram desenvolvidos estudos com animais para compreender o papel da H e nitratos na IC. Após estudos clínicos haverem demonstrado os benefícios dessa combinação,^{45,48,49} Bauer e Fung investigaram a interação entre H e nitratos orgânicos.⁵⁰ Eles conduziram um estudo *in vitro* e *in vivo* usando modelos de IC com ratos para determinar se a H poderia preservar os efeitos favoráveis na pré-carga da nitroglicerina, um nitrato orgânico assim como a isossorbida.^{17,48}

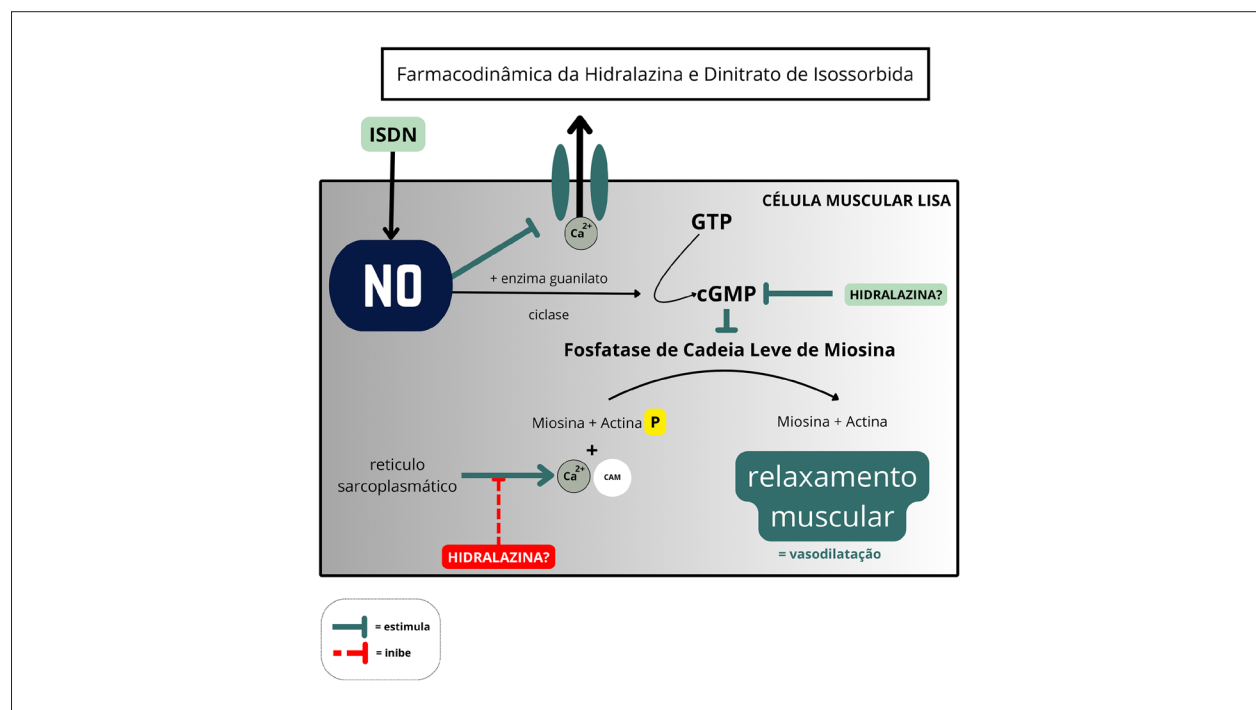


Figura 2 – Farmacodinâmica da hidralazina e do dinitrato de isossorbida levando à vasodilatação; ISDN: dinitrato de isossorbida; NO: óxido nítrico; GTP: guanosina trifosfato; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; P: fosfato; Ca²⁺: cálcio; CAM: calmodulina; ISDN é um nitrato orgânico convertido a NO na célula muscular lisa. O NO promove a remoção de cálcio do citosol por meio de bombas de cálcio. Além disso, juntamente com a guanilato ciclase solúvel, o NO catalisa a conversão da GTP em GMPc, que atua na sinalização intracelular de várias quinases, resultando em diminuição de cálcio e estímulo da enzima miosina fosfatase de cadeia leve, que desfosforila filamentos de actina-miosina. Sem cálcio e fosfato, a contração muscular é inibida, levando à vasodilatação dos vasos. O modo como a hidralazina contribui para isso não está bem estabelecido, mas evidências sugerem que isso esteja relacionado ao estímulo da GMPc e da miosina fosfatase e à inibição da liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático; Fonte: os autores.

Efeitos Hemodinâmicos do Uso Combinado de Hidralazina e Dinitrato de Isossorbida

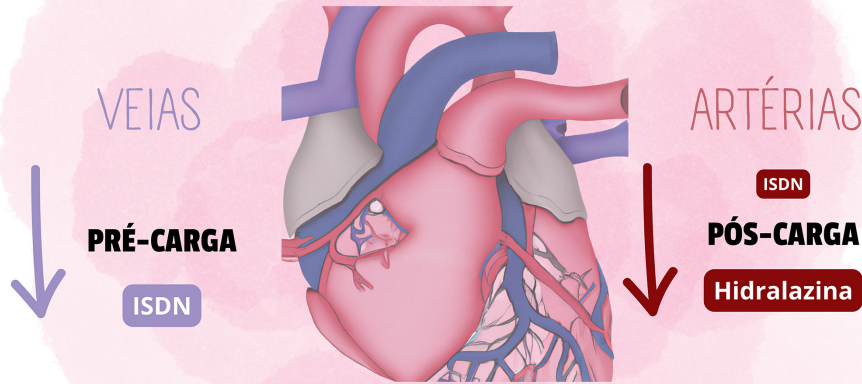


Figura 3 – Efeitos hemodinâmicos do uso combinado de hidralazina e dinitrato de isossorbida; ISDN: dinitrato de isossorbida; o ISDN reduz tanto a pós-carga como a pré-carga, mas tem um efeito mais pronunciado na pré-carga, promovendo o relaxamento do músculo liso nas veias. Por outro lado, a hidralazina primariamente reduz a pós-carga induzindo o relaxamento muscular nas artérias. A combinação desses dois medicamentos beneficia pacientes com IC, promovendo vasodilatação tanto de veias como de artérias. Fonte: os autores.

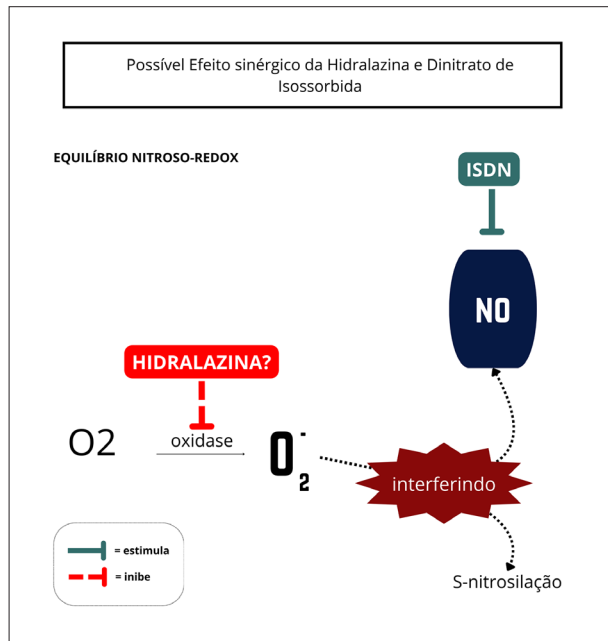


Figura 4 – Possível efeito sinérgico entre hidralazina e dinitrato de isossorbida; ISDN: dinitrato de isossorbida; NO: óxido nítrico; O_2^- : superóxido; enzimas chamadas oxidases convertem O_2 em O_2^- , que interfere na via do NO e da S-nitrosilação. Um possível efeito sinérgico é proposto para o uso combinado do ISDN e da hidralazina; o ISDN estimula a via do NO enquanto a hidralazina pode inibir oxidases, prevenindo, assim, o comprometimento da via do NO e melhorando sua ação.

No experimento *in vivo*, dois grupos de ratos foram alocados para receber somente nitroglicerina ou uma combinação de nitroglicerina com H. O primeiro grupo mostrou reduções iniciais na PDFVE, mas sem mudanças significativas na Pressão Sistólica Final do VE (PSFVE). A PDFVE logo retornou a níveis próximos aos basais, indicando

o desenvolvimento de tolerância à droga. O segundo grupo exibiu uma diminuição sustentada tanto na PDFVE como na PSFVE após a administração em *bolus* de H, persistindo por um período prolongado. Tal fato sugere que a combinação minimiza a tolerância à nitroglicerina.

No experimento *in vitro*, anéis aórticos isolados de ratos foram incubados com uma das três soluções: uma solução controle (Krebs-bicarbonato), somente nitroglicerina, ou uma combinação de nitroglicerina com H. Nesse experimento *in vitro*, a pré-incubação com nitroglicerina induziu tolerância vascular a essa droga, o que não foi afetado pela presença de H. Por causa disso, um efeito sinérgico entre H e nitratos não parece resultar de uma interação local.

A tolerância ao nitrato pode resultar de mudanças sistêmicas, e o experimento *in vivo* sugere que a H preserva os efeitos de pré-carga da nitroglicerina. Ainda, a interação entre H e nitratos não pode ser explicada por sua farmacocinética, uma vez que não houve mudanças na concentração plasmática do metabólito. Outra hipótese é a preservação do fluxo sanguíneo renal devido à adição de H, que modula a ativação de fatores renais neuro-hormonais, como o sistema simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁴⁹

Wilson et al.,⁵¹ em 2009, investigaram a influência de uma dose fixa de H-ISDN na hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e no remodelamento do miocárdio na IC diastólica induzida por hipertensão. Dois grupos de camundongos foram separados para receberem infusão salina ou aldosterona. A adição de H-ISDN foi capaz de prevenir a hipertensão, mas não reverteu a HVE induzida pela aldosterona, uma vez que a razão entre o peso do VE e o peso corporal continuou aumentada. Ainda, a H-ISDN não induziu nenhuma alteração na fibrose perivascular e intersticial causada pela aldosterona. Por outro lado, H-ISDN melhorou a função diastólica, como mostrado pela diminuição na razão A/E mitral, indicando um VE mais complacente.

Estudos com animais também mostraram potenciais efeitos benéficos da H-ISDN na inflamação vascular e na capacidade de exercício. Mostrou-se que a H-ISDN reduz os níveis de moléculas de adesão celular, indicando uma redução na inflamação vascular. A capacidade do exercício, medida pela distância corrida, também aumentou, possivelmente por uma melhora na função diastólica e acoplamento ventrículo-arterial, como resultado de menor inflamação e menor rigidez vascular. Tais dados sugerem que a H-ISDN melhora a função diastólica e a capacidade de exercício, possivelmente por interconexão vascular-ventricular, que tem impacto sobre as taxas de enchimento e de ejeção do VE, e não por influência no remodelamento do miocárdio ou fibrose.

Evidências de ensaios clínicos na insuficiência cardíaca

O efeito da combinação da H-ISDN sobre os desfechos da IC foi testado nos três ensaios clínicos principais: V-HeFT I, V-HeFT II, e A-HeFT (Figura Central).

O ensaio V-HeFTI testou o conceito de que adicionar uma terapia vasodilatadora poderia melhorar a hemodinâmica na IC.¹⁷ Os autores recrutaram 642 homens com IC em 11 hospitais da Administração de Veteranos nos Estados Unidos e randomizaram para receber H-ISDN, prazosina, ou placebo. Os critérios de inclusão exigiam dilatação cardíaca e/ou fração de ejeção reduzida (<45%) por angiografia com radionuclídeos, associada à baixa capacidade funcional confirmada por VO_2 pico menor que 25 mL/Kg/min. A H-ISDN resultou em uma mortalidade 34% mais baixa em comparação ao placebo ($p < 0,028$) nos dois primeiros anos de acompanhamento, embora para o período inteiro de seguimento (média de 2,3 anos), a redução na mortalidade com H-ISDN teve significância estatística limítrofe ($p \sim 0,05$). Além disso, a H-ISDN melhorou a fração de ejeção do VE (FEVE) em 4,3% ($p < 0,001$) em um ano comparado com o placebo.

Posteriormente, o ensaio V-HeFT II randomizou 804 pacientes com IC e os mesmos critérios de inclusão do V-HeFT I para receber H-ISDN ou enalapril.¹⁸ No ensaio V-HeFT II, a mortalidade em dois anos de acompanhamento foi significativamente mais baixa com enalapril (18%) em comparação a H-ISDN (25%, $p = 0,016$), apesar de não ter atingido significância estatística ($p = 0,08$) para o período inteiro de acompanhamento (média de 2,5 anos). A mortalidade mais baixa no grupo enalapril foi devido a uma ocorrência mais baixa de morte súbita. Apesar da mortalidade mais alta, a H-ISDN resultou em maiores melhorias na FEVE e na capacidade funcional que o enalapril.

Um ensaio menor, o Hy-C, mostrou uma mortalidade mais baixa com um IECA em comparação à H em pacientes com IC avançada.⁵² Um protocolo hemodinâmico inicialmente usou nitroprussiato para obter medidas específicas com cateter de artéria pulmonar. Os pacientes foram então alocados para receberem captopril ou H, e ambos os grupos podiam receber dinitrato de isossorbida.

Uma análise pós-hoc revelou respostas variadas conforme a raça nos ensaios V-HeFT.²³ No V-HeFT I, em que os indivíduos negros constituíam aproximadamente um quarto da amostra, a H-ISDN demonstrou mortalidade

significativamente mais baixa em comparação a placebo/prazosina em negros [hazard ratio (HR) 0,53; Intervalo de Confiança (IC) 95% 0,29 a 0,98], ao passo que nenhuma diferença significativa foi observada entre pacientes brancos (HR 0,88; IC95% 0,63 a 1,24). Por outro lado, no V-HeFT II, o enalapril mostrou uma redução significativa na mortalidade em comparação ao H-ISDN em brancos (31 vs. 39%, $p = 0,02$), mas não houve diferença entre os grupos nos pacientes negros (37 vs. 37%, $p = 0,96$).

Devido à essa resposta relacionada à raça, sugerindo que indivíduos negros com IC possam ter uma resposta favorável ao H-ISDN, um ensaio foi desenhado para testar o efeito de se adicionar H-ISDN em indivíduos negros. No ensaio A-HeFT, 1050 negros com ICFe e classe NYHA III ou IV foram randomizados para receberem H-ISDN ou placebo adicionado à terapia padrão, a qual incluiu IECA/BRA, beta-bloqueadores e espirolactona.²⁵ O estudo terminou precocemente, dada à mortalidade significativamente mais baixa no grupo H-ISDN em comparação a placebo (HR 0,57, $p = 0,01$) por um período médio de 10 meses. A H-ISDN também diminuiu o risco de internação hospitalar por IC e melhorou a qualidade de vida, resultando em resultados significativamente melhores no desfecho primário em comparação ao placebo.

Recentemente, um ensaio aberto e unicêntrico testou a adição da H à terapia padrão em 408 pacientes com IC descompensada, FEVE <35% e regurgitação mitral.⁵³ Após um acompanhamento médio de 3,5 anos, a H reduziu significativamente o desfecho combinado de morte cardiovascular e hospitalização por IC (HR 0,613, IC95% 0,427–0,877, $p < 0,001$), em comparação ao controle. Nesse estudo, somente 94 (46 no grupo H e 48 no grupo controle) dos pacientes usaram ISDN. A população do estudo, e seu delineamento unicêntrico e aberto impõem limitações à capacidade de se tirar conclusões sobre o papel da H isolada na IC.

Os principais resultados dos ensaios focados nos desfechos do uso de H-ISDN na IC estão resumidos na Tabela 1.

Prática clínica

Diretrizes nacionais e internacionais apresentam recomendações similares, com diferenças sutis, quanto ao uso de H-ISDN em pacientes com ICFe (Tabela 2). As diretrizes da AHA/ACC/HFSA (2022) adotam a recomendação IA para pacientes que se identificam como afro-americanos, com classe funcional NYHA III-IV e FEVEr, que recebem terapia medicamentosa otimizada para a melhoria dos sintomas e redução da morbimortalidade.¹⁹ As diretrizes ESC (2021) adotam recomendação IIa para pacientes classe NYHA II-IV e FEVE $\leq 35\%$ (ou < 45% combinado com dilatação do VE), apesar do uso de IECAs (ou ARNI), um BB, e um ARM, para reduzir o risco de internação hospitalar por IC ou morte.⁴ As diretrizes brasileiras para IC aguda e crônica adotam a recomendação IB para pacientes que se autodeclaram negros, com disfunção sistólica sintomática e classe funcional III-IV (NYHA), apesar de terapia otimizada.⁵⁴

Contudo, o benefício de usar H-ISDN em pacientes com IC de outras origens étnicas é menos claro. Enquanto não se observou prova definitiva de reduzir mortalidade em pacientes

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Ensaios clínicos baseados em desfechos duros testando a hidralazina e dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca

Estudo	Ano de publicação	População	N	Tratamento basal da IC	Intervenção	Comparador	Resultado principal	Comentários
V-HEFT I ¹⁷	1986	Homens, VO2p < 25 mL/kg/min + dilatação cardíaca* ou FEVE < 45%†	642	Vasodilatadores: 37%‡ Nitroglicerina SL: 20%	H-ISDN Dose alvo: H 75mg 4x/dia + ISDN 40 mg 4x/dia Dose média diária: H 270 mg, ISDN 136 mg	Prazosina Dose alvo: 5 mg 4x/dia Dose média diária: 19 mg ou placebo	Menor mortalidade em dois anos com H-ISDN (26%) vs. placebo (34%, p<0,028)	
V-HEFT II ¹⁸	1991	Homens, VO2p < 25 mL/kg/min + dilatação cardíaca* ou FEVE < 45%†	804	Vasodilatadores, incluindo IECA, foram retirados durante o estudo, enquanto digoxina e diuréticos foram “otimizadas”	H-ISDN Dose alvo: H 75mg 4x/dia + ISDN 40 mg 4x/dia Dose média diária: H 199 mg, ISDN 100 mg	Enalapril Dose alvo: 10 mg 2x/dia Dose média diária: 15 mg	Menor mortalidade em dois anos com enalapril (18%) vs. H-ISDN (25%, p 0,016).	H-ISDN resultou em um maior aumento na FEVE e no VO2p que enalapril
Hy-C ⁵²	1992	Pacientes com IC avançada, encaminhados para transplante cardíaco, NYHA III/IV, PCP ≥20 mmHg e/ou Índice Cardíaco ≤ 2.2 L/min/m2	104	Digoxina: 63% ISDN¶: 85%	H Dose alvo#: 150 mg 4x/dia	Captopril Dose alvo#: 100 mg 4x/dia	Menor mortalidade em um ano com captopril (18%) vs. H (49%), p=0,05	Crossover foi elevado, e a diferença na mortalidade foi devido às taxas mais altas de morte súbita com H
A-HEFT ²⁵	2004	Negros (60% homens), NYHA III/IV, FEVE < 35% ou FEVE <45% + diâmetro diastólico do VE > 65 mm	1050	IECA: 69% BRA: 17% BB:74% ARM: 38% Digoxina: 60%	H-ISDN Dose alvo: 75 mg 3x/dia + ISDN 40 mg 3x/dia Dose média diária: H 143 mg, ISDN 76 mg	Placebo	Menor mortalidade com H-ISDN vs. placebo (HR: 0,57, p=0,01), tempo médio de acompanhamento de 10 meses§	H-ISDN também reduziu internação hospitalar por IC e melhorou os escores de qualidade de vida
Hsiao et al. ⁵³	2023	IC descompensada, NYHA III/IV, FEVE < 35% + RM (AORE > 30 mm2)	408	IECA/BRA: 81% BB:76% ARM: 62% Digoxina: 60%	H Dose alvo: 50 mg 4x/dia Dose média diária: 264 mg	Sem H	Taxa mais baixa do desfecho combinado morte CV + internação por IC com H (HR 0.61, p=0.002)	Delineamento aberto, unicêntrico. Somente 23% usou ISDN (ambos os grupos)

V-HeFT: Veterans Administration Cooperative Vasodilator-Heart Failure trial, A-HeFT: African-American Heart Failure trial, SL: Sublingual, H: hidralazina, ISDN: dinitrato de isossorbida, H-ISDN: hidralazina-dinitrato de isossorbida; RM: Regurgitação Mitral; AORE: Área do Orifício Regurgitante Efetivo; CV: cardiovascular; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores de receptor de angiotensina; ARMs: antagonistas de receptores mineralocorticoides BB: betabloqueadores; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VO2p: pico de consumo de oxigênio; PCP: pressão capilar pulmonar; IC: insuficiência cardíaca; VE: ventrículo esquerdo. *Definida como índice cardiorácico > 0,55 no raio-X ou diâmetro ventricular esquerdo >27 mm/m². † Medida por ventriculografia com radionuclídeos. ‡ O estudo relatou que 35-40% usaram vasodilatadores no basal, sem especificar o tipo de medicamento. § O ensaio foi interrompido precocemente dada à maior mortalidade no grupo placebo. ¶ ISDN foi dado a todos os pacientes no grupo hidralazina e no grupo captopril se o paciente tivesse histórico de doença arterial coronariana ou se a pressão capilar pulmonar persistisse ≥ 20 mmHg. # As doses da droga foram ajustadas com cateter de artéria pulmonar para manter um status hemodinâmico adequado, enquanto a terapia com nitroprussiato foi gradualmente retirada.

brancos com o uso de H-ISDN em ensaios anteriores, houve uma melhora na fração de ejeção e tolerância ao exercício. Atualmente, as diretrizes AHA/ACC/HFSA e ESC recomendam que a H-ISDN pode ser considerada (com dados limitados) em pacientes com ICFer e sintomas atuais ou prévios, que não podem receber agentes de primeira linha tais como IECA/BRA/ARNI devido à intolerância à medicação ou insuficiência renal (Tabela 2).

Um ponto importante para a prática clínica é a formulação usada e sua titulação à dose efetiva. Nos estudos V-HeFT, os medicamentos foram administrados em comprimidos

separados (dose inicial de 37,5mg de H e 20 mg de ISDN, em quatro doses diárias) com uma dose alvo de 300 mg de H e 160 mg de ISDN. No estudo A-HeFT, a combinação foi administrada em um único comprimido (BiDil®, contendo 37,5 mg de H + 20 mg de ISDN, em três doses diárias), com uma dose alvo de 225 mg de H e 120 mg de ISDN. No Brasil, as apresentações da H são comprimidos de 25 ou 50 mg, enquanto as do ISDN variam entre comprimidos de 5 ou 10 mg (tomados a cada 6-8 horas). Por isso, seriam três a quatro tomadas diárias para atingir a dose alvo, ou seja, um número maior de comprimidos.

Tabela 2 – Classe de recomendação e nível de evidência para a combinação de hidralazina /dinitrato de isossorbida na insuficiência cardíaca em diferentes diretrizes

Situação clínica	AHA/ACC/HFSA (2022)	ESC (2021)	Brasileira (2018)
Pacientes que se autoidentificam como negros, com ICFe e classe NYHA III-IV, em tratamento otimizado para melhora de sintomas, redução do risco de internação e mortalidade	CR: I NE: A	CR: IIa NE: B	CR: I NE: B
Pacientes com ICFe com sintomas prévios ou atuais (independentemente da raça) que não podem receber ou têm contraindicação a IECA/BRA/ARNi	CR: IIb NE: C-DL*	CR: IIb NE: B	CR: I NE: B

CR: Classe de Recomendação; NE: Nível de Evidência; ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; NYHA, New York Heart Association; IECA: inibidor de enzima conversora de angiotensina; ARMs: antagonistas de receptores mineralocorticoides, BRAs: bloqueadores de receptor de angiotensina; ARNi: inibidores do receptor de angiotensina-neprilisina; AHA: american heart association; ACC: american college of cardiology; HFSA: Heart Failure Society of America; ESC, European Society of Cardiology. *DL: dados limitados.

Embora a H-ISDN tenha sido recomendada por diretrizes atuais, observou-se uma prescrição insuficiente na prática clínica. Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que somente 7,8% dos pacientes negros com indicações para H-ISDN estavam recebendo esse tratamento ambulatorialmente.⁵⁵ Após uma internação por IC, somente 4,5% dos pacientes negros e 2,6% dos pacientes brancos receberam prescrição de H-ISDN.⁵⁶ Em outro estudo, usando um banco de dados com 26439 pacientes com idade entre 18 e 64 anos e diagnóstico recente de IC, a adesão ao tratamento em longo prazo com H-ISDN foi a mais baixa de cinco classes de medicamentos recomendados por diretrizes para o tratamento de ICFe (IECA/BRA, BB, ARM e H-ISDN).⁵⁷ Algumas razões para essa falta de adesão às diretrizes podem estar relacionadas à hipotensão e tontura associadas a doses altas da H-ISDN, além da quantidade de comprimidos e um regime de três a quatro tomadas diárias.

Lacunas de evidências

A definição racial pode não ser um marcador suficientemente preciso para determinar variações genéticas e fisiológicas. Estudos de genótipo-fenótipo mostram que o polimorfismo na NO sintase endotelial pode estar associado com pior sobrevida livre de evento, independentemente da raça, sugerindo que pacientes com IC, que não são negros, também poderiam se beneficiar do tratamento com H-ISDN.^{58,59} Temos que destacar a dificuldade de se traduzir resultados obtidos em ensaios prévios para nossa população brasileira, marcadamente caracterizada por uma miscigenação de diferentes etnias. Ainda, existem controvérsias quanto ao conceito de um medicamento “específico à raça”, pois isso levanta questões sobre as implicações éticas de se basear o tratamento farmacológico no histórico étnico ou racial dos pacientes.

Estudos prévios sobre ICFe e populações predominantemente não negras compararam o efeito da H-ISDN com o vasodilatador prazosina ou placebo (V-HeFT) ou enalapril (V-HeFT II), que não são representativos do tratamento padrão atual da IC.^{17,18} Não existem estudos randomizados usando outras formulações de nitrato tais como mononitrato de isossorbida ou propatilnitrato em pacientes com IC, e não há recomendações específicas para essas formulações neste cenário.

Os dados são insuficientes para avaliar o efeito diferencial relacionado ao sexo, uma vez que os ensaios V-HeFT incluíram somente homens e, no ensaio A-HeFT, as mulheres

representaram 40% da amostra. Em uma análise post hoc do A-HeFT, as mulheres tiveram uma maior redução na mortalidade que os homens com o uso de H-ISDN, mas, dadas as diferenças nas características basais, essa análise deve ser considerada exploratória e não conclusiva.⁶⁰

Dados que apoiam o uso da H-ISDN na IC descompensada também são limitados. Existem múltiplos benefícios teóricos para o uso de H-ISDN neste cenário, uma vez que a descompensação da IC está associada com uma ruptura da sinalização do NO e estresse oxidativo aumentado. Em um estudo retrospectivo, os pacientes internados por IC descompensada que receberam alta com H-ISDN além de um IECA ou BRA mostraram uma melhora mais significativa no índice cardíaco e na resistência vascular sistêmica, além de uma taxa mais baixa de mortalidade por todas as causas em comparação aos pacientes que receberam somente IECA ou BRA.⁶¹ Até o momento, nenhum estudo avaliou o efeito da H-ISDN sobre os desfechos relacionados à IC nos pacientes com IC e fração de ejeção preservada.

Em relação ao potencial uso de H-ISDN em pacientes com insuficiência renal, os dados também são escassos. O estudo A-HeFT não mostrou interação significativa entre “história de insuficiência renal” e o efeito da H-ISDN. Um pequeno estudo prova de conceito com 44 pacientes com ICFe e síndrome cardiorenal demonstrou somente uma tendência à melhora no teste de caminhada de seis minutos usando H-ISDN em comparação ao cuidado padrão em seis meses.⁶² Em um estudo retrospectivo do banco de dados do *United States Renal Data System*, 6306 pacientes em diálise usando H-ISDN foram comparados a 75509 pacientes que não usaram H-ISDN. A H-ISDN foi independentemente associada a uma mortalidade mais baixa (HR 0,48; IC95% 0,43-0,54). No entanto, a incidência de infarto do miocárdio e internação hospitalar por IC foram mais altas nos pacientes que usaram H-ISDN.⁶³

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Fernandes-Silva MM; Análise e interpretação dos dados: Gama ACKA; Redação do manuscrito: Fernandes-Silva MM, Gama ACKA, Saito GYK, Goulart BC, Lofrano-Alves MS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Fernandes-Silva MM, Mol EE, Lofrano-Alves MS.

Potencial conflito de interesse

Miguel Morita Fernandes da Silva – Honorários para palestras da Novartis e Boehringer.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Nyolczas N, Dékány M, Muk B, Szabó B. Combination of Hydralazine and Isosorbide-Dinitrate in the Treatment of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:31-45. doi: 10.1007/5584_2017_112.
2. Cohn JN, Franciosa JA. Vasodilator Therapy of Cardiac Failure: (First of Two Parts). *N Engl J Med*. 1977;297(1):27-31. doi: 10.1056/NEJM197707072970105.
3. Imperial ES, Levy MN, Zieske H Jr. Outflow Resistance as an Independent Determinant of Cardiac Performance. *Circ Res*. 1961;9(6):1148-55. doi: 10.1161/01.RES.9.6.1148.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
5. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
6. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
8. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
9. Drummond GA, Squire IB. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. *Lancet*. 1999;353(9161):1361. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74356-7.
10. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353(9169):2001-7.
11. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsí P, et al. Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
12. Guiha NH, Cohn JN, Mikulic E, Franciosa JA, Limas CJ. Treatment of Refractory Heart Failure with Infusion of Nitroprusside. *N Engl J Med*. 1974;291(12):587-92. doi: 10.1056/NEJM197409192911201.
13. Franciosa JA, Mikulic E, Cohn JN, Jose E, Fabie A. Hemodynamic Effects of Orally Administered Isosorbide Dinitrate in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1974;50(5):1020-4. doi: 10.1161/01.cir.50.5.1020.
14. Franciosa JA, Pierpont G, Cohn JN. Hemodynamic Improvement After Oral Hydralazine in Left Ventricular Failure: A Comparison with Nitroprusside Infusion in 16 Patients. *Ann Intern Med*. 1977;86(4):388-93. doi: 10.7326/0003-4819-86-4-388.
15. Massie B, Chatterjee K, Werner J, Greenberg B, Hart R, Parmley WW. Hemodynamic Advantage of Combined Administration of Hydralazine Orally and Nitrates Nonparenterally in the Vasodilator Therapy of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol*. 1977;40(5):794-801. doi: 10.1016/0002-9149(77)90199-0.
16. Schroeder JS. Combination Therapy with Isosorbide Dinitrate: Current Status and the Future. *Am Heart J*. 1985;110(1):284-91. doi: 10.1016/0002-8703(85)90503-4.
17. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1547-52. doi: 10.1056/NEJM198606123142404.
18. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):303-10. doi: 10.1056/NEJM199108013250502.
19. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):895-1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.
20. Sankar P, Kahn J. BiDiL: Race Medicine or Race Marketing? *Health Aff*. 2005;(Suppl Web Exclusives):455-63. doi: 10.1377/hlthaff.w5.455.
21. Cole RT, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, Gheorghide M, Quyyumi A, Yancy C, et al. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate in Heart Failure: Historical Perspective, Mechanisms, and Future Directions. *Circulation*. 2011;123(21):2414-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.012781.
22. Temple R. Center for Drug Evaluation and Research Approval Package for: Application Number 20-727. Rockville: Food and Drug Administration; 1997.
23. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial Differences in Response to Therapy for Heart Failure: Analysis of the Vasodilator-heart Failure Trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. *J Card Fail*. 1999;5(3):178-87. doi: 10.1016/S1071-9164(99)90001-5.
24. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser Response to Angiotensin-converting-enzyme Inhibitor Therapy in Black as Compared with White Patients with Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1351-7. doi: 10.1056/NEJM200105033441802.
25. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934.
26. McComb MN, Chao JY, Ng TM. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(1):3-19. doi: 10.1177/1074248415587969.
27. Qamar AS, Zamir A, Khalid S, Ashraf W, Imran I, Hussain I, et al. A Review on the Clinical Pharmacokinetics of Hydralazine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022;18(10):707-14. doi: 10.1080/17425255.2022.2129005.
28. McLean AJ, Barron K, du Souich P, Haeghele KD, McNay JL, Carrier O, et al. Interaction of Hydralazine and Hydrazine Derivatives with Contractile Mechanisms in Rabbit Aortic Smooth Muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978;205(2):418-25.
29. Jacobs M. Mechanism of Action of Hydralazine on Vascular Smooth Muscle. *Biochem Pharmacol*. 1984;33(18):2915-9. doi: 10.1016/0006-2952(84)90216-8.

30. Lin MS, McNay JL, Shepherd AM, Keeton TK. Effects of Hydralazine and Sodium Nitroprusside on Plasma Catecholamines and Heart Rate. *Clin Pharmacol Ther.* 1983;34(4):474-80. doi: 10.1038/clpt.1983.200.
31. Zacest R, Gilmore E, Koch-Weser J. Treatment of Essential Hypertension with Combined Vasodilation and Beta-adrenergic Blockade. *N Engl J Med.* 1972;286(12):617-22. doi: 10.1056/NEJM197203232861201.
32. Münzel T, Kurz S, Rajagopalan S, Thoenes M, Berrington WR, Thompson JA, et al. Hydralazine Prevents Nitroglycerin Tolerance by Inhibiting Activation of a Membrane-bound NADH Oxidase. A New Action for an Old Drug. *J Clin Invest.* 1996;98(6):1465-70. doi: 10.1172/JCI118935.
33. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* 7th ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.
34. Moncada S, Higgs EA. Endogenous Nitric Oxide: Physiology, Pathology and Clinical Relevance. *Eur J Clin Invest.* 1991;21(4):361-74. doi: 10.1111/j.1365-2362.1991.tb01383.x.
35. Moncada S, Higgs EA, Hodson HF, Knowles RC, Lopez-Jaramillo P, McCall T, et al. The L-Arginine: Nitric Oxide Pathway. *J Cardiovas Pharmacol.* 1991;17:1-9.
36. Moncada S. Nitric Oxide in the Vasculature: Physiology and Pathophysiology. *Ann NY Acad Sci.* 1997;811:60-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51989.x.
37. Moncada S. Physiological Effects of Nitric Oxide. *J Hypertens.* 1994;12:35-9.
38. Murad F, Forstermann U, Nakane M, Pollock J, Tracey R, Matsumoto T, et al. The Nitric Oxide-cyclic GMP Signal Transduction System for Intracellular and Intercellular Communication. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res.* 1993;28:101-9.
39. Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The Endothelium as a Regulator of Vascular Smooth Muscle Proliferation. *Circulation.* 1993; 87(Suppl. 5):51-5.
40. Webb RC. Smooth Muscle Contraction and Relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003;27(1-4):201-6. doi: 10.1152/advan.00025.2003.
41. Murad F, Forstermann U, Nakane M, Schmidt H, Pollock J, Sheng H, et al. The Nitric Oxide-cyclic GMP Signal Transduction Pathway in Vascular Smooth Muscle Preparations and Other Tissues. *Jpn J Pharmacol.* 1992;58(Suppl 2):150-7.
42. Stamler JS, Lamas S, Fang FC. Nitrosylation: the Prototypic Redox-based Signaling Mechanism. *Cell.* 2001;106(6):675-83. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00495-0.
43. Khan SA, Lee K, Minhas KM, Gonzalez DR, Raju SV, Tejani AD, et al. Neuronal Nitric Oxide Synthase Negatively Regulates Xanthine Oxidoreductase Inhibition of Cardiac Excitation-contraction Coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(45):15944-8. doi: 10.1073/pnas.0404136101.
44. Berry CE, Hare JM. Xanthine Oxidoreductase and Cardiovascular Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Implications. *J Physiol.* 2004;555(Pt 3):589-606. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055913.
45. Pierpont GL, Cohn JN, Franciosa JA. Combined Oral Hydralazine-nitrate Therapy in Left Ventricular Failure. Hemodynamic Equivalency to Sodium Nitroprusside. *Chest.* 1978;73(1):8-13. doi: 10.1378/chest.73.1.8.
46. Daiber A, Mülsch A, Hink U, Mollnau H, Warnholtz A, Oelze M, et al. The Oxidative Stress Concept of Nitrate Tolerance and the Antioxidant Properties of Hydralazine. *Am J Cardiol.* 2005;96(7):25-36. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.030.
47. Gogia H, Mehra A, Parikh S, Raman M, Ajit-Uppal J, Johnson JV, et al. Prevention of Tolerance to Hemodynamic Effects of Nitrates with Concomitant Use of Hydralazine in Patients with Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1575-80. doi: 10.1016/0735-1097(95)00368-1.
48. Massie B, Chatterjee K, Werner J, Greenberg B, Hart R, Parmley WW. Hemodynamic Advantage of Combined Administration of Hydralazine Orally and Nitrates Nonparenterally in the Vasodilator Therapy of Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1977;40(5):794-801. doi: 10.1016/0002-9149(77)90199-0.
49. Leier CB, Magorien RD, Desch CE, Thompson MJ, Unverferth DV. Hydralazine and Isosorbide Dinitrate: Comparative Central and Regional Hemodynamic Effects when Administered Alone or in Combination. *Circulation.* 1981;63(1):102-9. doi: 10.1161/01.cir.63.1.102.
50. Bauer JA, Fung HL. Concurrent Hydralazine Administration Prevents Nitroglycerin-induced Hemodynamic Tolerance in Experimental Heart Failure. *Circulation.* 1991;84(1):35-9. doi: 10.1161/01.cir.84.1.35.
51. Wilson RM, Silva DS, Sato K, Izumiya Y, Sam F. Effects of Fixed-dose Isosorbide Dinitrate/Hydralazine on Diastolic Function and Exercise Capacity in Hypertension-induced Diastolic Heart Failure. *Hypertension.* 2009;54(3):583-90. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134932.
52. Fonarow GC, Chelmsky-Fallick C, Stevenson LW, Luu M, Hamilton MA, Moriguchi JD, et al. Effect of Direct Vasodilation with Hydralazine Versus Angiotensin-converting Enzyme Inhibition with Captopril on Mortality in Advanced Heart Failure: The Hy-C Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(4):842-50. doi: 10.1016/0735-1097(92)90529-v.
53. Hsiao SH, Hsiao CS, Shiau JW, Chiou KR. Hydralazine Combined with Conventional Therapy Improved Outcomes in Severe Systolic Dysfunction and Mitral Regurgitation. *ESC Heart Fail.* 2024;11(1):198-208. doi: 10.1002/ehf2.14564.
54. Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(3):436-539. doi: 10.5935/abc.20180190.
55. Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Adherence to Guideline-recommended Adjunctive Heart Failure Therapies Among Outpatient Cardiology Practices (Findings from IMPROVE HF). *Am J Cardiol.* 2010;105(2):255-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.681.
56. Yancy CW, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Stough WG, Gheorghiade M, et al. Quality of Care of and Outcomes for African Americans hospitalized with Heart Failure: Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(17):1675-84. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.028.
57. Chang TE, Park S, Yang Q, Loustalot F, Butler J, Ritchey MD. Association Between Long-term Adherence to Class-I recommended Medications and Risk for Potentially Preventable Heart Failure Hospitalizations Among Younger Adults. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222868. doi: 10.1371/journal.pone.0222868.
58. McNamara DM, Holubkov R, Postava L, Ramani R, Janosko K, Mathier M, et al. Effect of the Asp298 Variant of Endothelial Nitric Oxide Synthase on Survival for Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation.* 2003;107(12):1598-602. doi: 10.1161/01.CIR.0000060540.93836.AA.
59. McNamara DM, Tam SW, Sabolinski ML, Tobelmann P, Janosko K, Venkitachalam L, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3) Polymorphisms in African Americans with Heart Failure: Results from the A-HeFT Trial. *J Card Fail.* 2009;15(3):191-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.028.
60. Taylor AL, Lindenfeld J, Ziesche S, Walsh MN, Mitchell JE, Adams K, et al. Outcomes by Gender in the African-American Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2263-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.020.
61. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as Add-on Therapy in Patients Discharged for Advanced Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(8):1113-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.028.
62. Lim SL, Gandhi M, Woo KL, Chua HR, Lim YC, Sim DKL, et al. Nitrates in Combination with Hydralazine in Cardioresenal Syndrome: A Randomized Controlled Proof-of-concept Study. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):4267-76. doi: 10.1002/ehf2.13076.
63. Mavranakas TA, Soomro QH, Charytan DM. Hydralazine-Isosorbide Dinitrate Use in Patients with End-Stage Kidney Disease on Dialysis. *Kidney Int Rep.* 2022;7(6):1332-40. doi: 10.1016/j.ekir.2022.03.032.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons