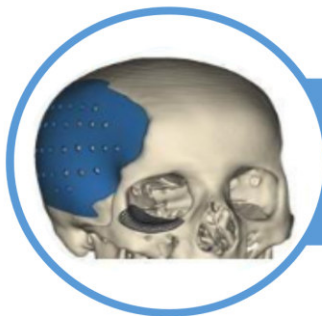




Análise do perfil de segurança do Vericiguat em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão de literatura.

Ana Clara Pinheiro Andrade¹, Gustavo Alves Henderson Cardoso¹, João Vitor Macedo de Oliveira¹, Juliana Silveira Sola¹, Luan Gabriel Affonso¹, Maria Victória Da Costa Farfan¹, Mariana Alfena Ostwald¹, Milla Daudt Ribeiro¹, Ramon Fraga de Souza Lima²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n6p406-421>

Artigo recebido em 26 de Abril e publicado em 06 de Junho de 2025

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

A insuficiência cardíaca é uma condição clínica altamente prevalente e com grande potencial de gravidade, podendo culminar em uma incapacitação significativa do indivíduo. Os desafios no manejo e a complexidade do quadro clínico ocorrem devido as múltiplas comorbidades associadas e ao uso de diversas classes medicamentosas, que frequentemente demonstram-se como barreiras ao tratamento. Desse modo, é necessária uma avaliação mais rigorosa das possibilidades terapêuticas que possam ser aplicadas de forma segura nesses pacientes. O objetivo dessa revisão de literatura foi avaliar a segurança no uso do Vericiguat em pacientes com insuficiência cardíaca associado à terapia padrão utilizada nesse grupo. Foi realizada uma busca por artigos nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, com os descritores “vericiguat”, “heart failure”, utilizando o operador booleano “AND”, e foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024 e artigos do tipo ensaio clínico, e excluídos artigos não relacionados ao tema, que não abriram na íntegra e duplicados. A partir da análise dos 27 artigos selecionados, foi observado que vinte e três estudos consideraram o Vericiguat como uma medicação segura e com boa tolerabilidade pelos pacientes, visto que não houve relatos de interações com outros medicamentos ou comorbidades pré existentes, além de não ter sido observado aumento no risco de arritmias. Entretanto, quatro artigos evidenciaram efeitos adversos que podem ser prejudiciais aos pacientes. Assim, conclui-se que o Vericiguat apresenta uma boa eficácia e um perfil de segurança favorável no tratamento da insuficiência cardíaca, desde que implementado de forma singularizada, levando em consideração os riscos e benefícios de cada indivíduo.

Palavras-chave: vericiguat, insuficiência cardíaca, fração de ejeção.

Analysis of the safety profile of Vericiguat in patients with heart failure: a literature review

ABSTRACT

Heart failure is a highly prevalent clinical condition with great potential for severity, which can culminate in significant incapacitation of the individual. The challenges in management and the complexity of the clinical picture are due to the multiple associated comorbidities and the use of various drug classes, which often prove to be barriers to treatment. A more rigorous assessment of the therapeutic possibilities that can be safely applied to these patients is therefore necessary. The aim of this literature review was to assess the safety of using Vericiguat in patients with heart failure in association with the standard therapy used in this group. A search was carried out for articles in the PubMed and Cochrane Library databases, using the descriptors “vericiguat”, “heart failure”, using the Boolean operator “AND”, and included articles published between 2019 and 2024 and articles of the clinical trial type, and excluded articles unrelated to the topic, not opened in full and duplicates. Analysis of the 27 articles selected showed that twenty-three studies considered Vericiguat to be a safe medication with good patient tolerability, as there were no reports of interactions with other medications or pre-existing comorbidities, and no increase in the risk of arrhythmias was observed. However, four articles revealed adverse effects that could be harmful to patients. Thus, it can be concluded that Vericiguat has good efficacy and a favorable safety profile in the treatment of heart failure, as long as it is implemented individually, taking into account the risks and benefits for each individual.

Keywords: vericiguat, heart failure, ejection fraction.

Instituição afiliada – Acadêmico de medicina da Universidade de Vassouras (UV)¹; Professor da Universidade de Vassouras (UV)²

Autor correspondente: Ana Clara Pinheiro Andrade, anaclarapinheiro22@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica caracterizada pela disfunção cardíaca que culmina em um aporte sanguíneo inadequado para manter as funções metabólicas dos tecidos. Ela permanece sendo uma das patologias mais prevalentes em todo o mundo, e é responsável por grande parte das causas de mortalidade e morbidade. Além disso, está associada a grandes custos hospitalares, uma vez que a grande maioria dos pacientes enfrentam hospitalizações frequentes e por períodos prolongados. Cerca de 1 milhão de pessoas são internadas anualmente nos Estados Unidos devido a uma descompensação do quadro de base, e dessas, 10% apresentam readmissão hospitalar em 90 dias.¹⁻³

Apesar do grande avanço nas terapias médicas, as necessidades de internação e o risco de morte nesses pacientes ainda são fatores significativos no desfecho da doença. A principal causa de descompensação nos pacientes com IC é a má adesão ao tratamento, visto que muitos medicamentos utilizados causam efeitos colaterais que levam a sua descontinuação pelo próprio doente. Portanto, o incremento de novas opções medicamentosas são importantes para a otimização e maior adesão ao tratamento nessa população.^{4,5}

Além disso, a despeito da ampla gama de drogas comumente usadas, que incluem beta bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores mineralocorticoides, e outros adjuvantes, muitos pacientes ainda enfrentam agravamentos do quadro clínico que levam a uma piora da qualidade de vida, muitas vezes causando uma restrição do indivíduo ao leito. Assim, torna-se importante estudos acerca da doença e novas formas de tratamento a fim de reduzir o desfecho desfavorável e garantir uma maior sobrevida sem causar grandes debilitações na capacidade física do doente.^{4,6,7}

O Vericiguat é uma nova droga candidata ao tratamento da IC em estágios mais avançados da doença, onde há redução da fração de ejeção. Estudos realizados evidenciaram uma melhora no desfecho clínico desses pacientes, principalmente nos 6 meses após a primeira hospitalização, que corresponde ao período de maior vulnerabilidade. No entanto, alguns estudos demonstraram uma lacuna diante da

segurança e dos possíveis efeitos adversos que podem piorar o estado clínico dos pacientes, levando a um questionamento acerca do seu uso.⁸⁻¹¹

Ademais, o incremento de uma nova droga ao tratamento pode se mostrar um risco ao doente, uma vez que esses indivíduos habitualmente fazem uso de outras medicações que possuem grandes efeitos metabólicos, principalmente sob a pressão arterial, sendo assim o acréscimo de uma nova substância poderia causar riscos adicionais à saúde do paciente. Portanto, é importante uma avaliação dos seus riscos e benefícios, dado que esses cardiopatas são mais suscetíveis aos efeitos adversos, podendo culminar na progressão da doença, e consequentemente, no aumento da mortalidade^{2,12}. Dessa forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi avaliar a segurança no uso do Vericiguat em pacientes com insuficiência cardíaca associado à terapia padrão utilizada nesse grupo.

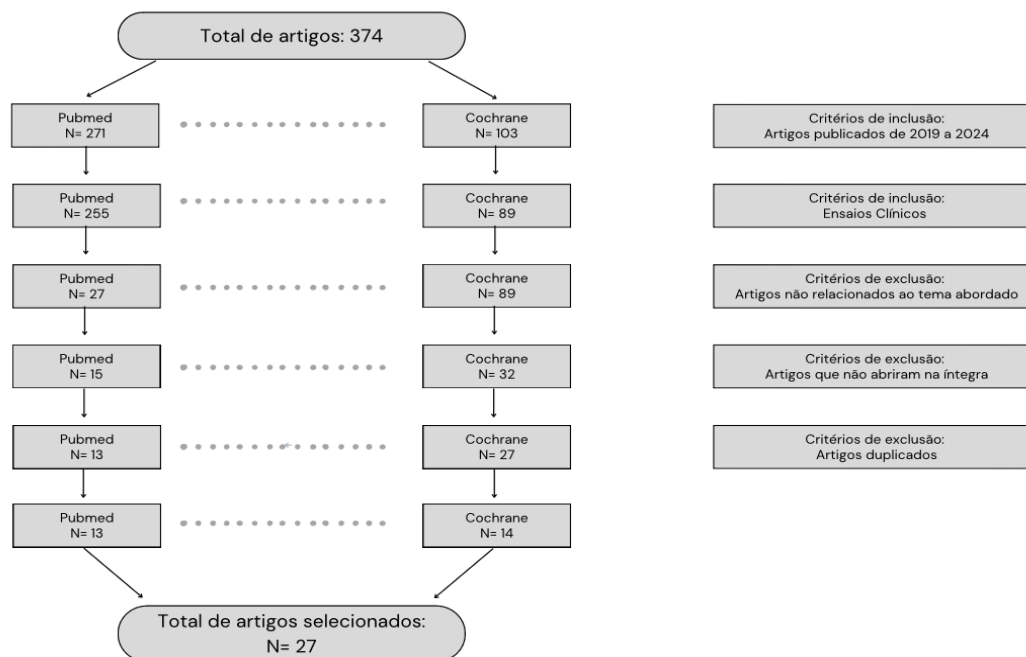
METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e o Cochrane Library. A busca dos artigos foi realizada considerando os descritores “vericiguat”, “heart failure” utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos no estudo artigos publicados entre 2019 e 2024, e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico. Já os critérios de exclusão selecionados foram artigos não relacionados ao tema abordado, artigos que não foram acessados na íntegra e artigos duplicados.

RESULTADOS

A busca levou a um total de 374 artigos. Destes, 271 artigos foram encontrados na base de dados PubMed e 103 artigos na base de dados Cochrane Library. A partir disso foram aplicados critérios de inclusão e exclusão resultando em 13 artigos no PubMed e 14 artigos no Cochrane, sendo que 13 artigos foram retirados por estarem duplicados nas duas bases de dados, conforme ilustrado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e Cochrane Library



Dos 27 artigos selecionados, todos foram do tipo ensaio clínico randomizado (Quadro 1). Após análise dos estudos, foi observado que 23 artigos evidenciaram segurança e boa tolerabilidade no uso do Vericiguat para o tratamento da insuficiência cardíaca, e não foi associado a eventos adversos graves ou interação medicamentosa com as drogas comumente usadas na terapia padrão da IC. No entanto, 4 estudos observaram efeitos adversos nos pacientes, como anemia, hipotensão, taquicardia e síncope que podem significar um risco adicional a esses indivíduos.

Quadro 1. Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e conclusões sobre o perfil de segurança do Vericiguat nos artigos selecionados

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Ezekowitz J, Alemayehu W, Edelmann F, Ponikowski P, Lam CS, O'Connor CM et al.	2024	Ensaio clínico randomizado (n= 5050)	O uso do Vericiguat apresentou segurança independente da concomitância de diurético no tratamento, e não foi associado a riscos à nenhuma dose.
Khan MS, Butler J, Young R, Lewis BS, Escobedo J, Refsgaard J et al.	2024	Ensaio clínico randomizado (n= 3.683)	O medicamento houve pouco impacto no tratamento da diabetes, mesmo em quadros mais avançados, não foi observado interação com a doença de base do paciente.
She J, Lou B, Liu H	2024	Ensaio clínico randomizado (n=213)	O Vericiguat não levou a piora da função renal do paciente e não causou eventos adversos graves nesse grupo.
Gui Yz, Wang W, Wu QQ, Ding QC, Qian HJ, Lu QB et al.	2024	Ensaio clínico randomizado (n= 134)	Foi observada segurança e tolerabilidade ao medicamento pelos pacientes, sendo uma droga candidata ao tratamento da IC
Ezekowitz JA, McMullan CJ, Westerhout CM, Piña IL, Lopez-Sendon J, Anstrom KJ, et al.	2023	Ensaio clínico randomizado (n=5040)	O uso do Vericiguat junto com a terapia tripla padrão de IC foi bem tolerado e manteve seus efeitos.
Böttcher M, Dungen HD, Corcea V, Donath F, Fuhr R, Gal P, et al..	2023	Ensaio clínico randomizado (n= 74)	Foi observada segurança na administração das doses terapêuticas do medicamento e não estão associadas ao prolongamento do intervalo QT de forma clinicamente relevante. No entanto, doses supraterapêuticas foram associadas a maior risco de hipotensão e taquicardia.
Westerhout CM, Zheng Y, Lund L, Butler J, Troughton RW, Emdin M, et al.	2023	Ensaio clínico randomizado (n= 3821)	O efeito da droga não foi relacionado a aumentos significativos no NT-pro BNP dos pacientes.
Boettcher M, Nowotny B, Krausche R, Becker C. .	2023	Ensaio clínico randomizado (n= 58)	A coadministração do Vericiguat com o sildenafil não foi associada a reduções significativas na PA e outros eventos adversos, sendo bem tolerada.
Yu NB, Belenkov A.	2023	Ensaio clínico randomizado (n=5050)	O tratamento com Vericiguat apresentou um perfil de segurança favorável quando associado a terapia padrão da IC
Senni M, Alemayehu WG, Sim D, Edelmann	2022	Ensaio clínico randomizado	O uso do Vericiguat reduziu o tempo para introdução de terapias adicionais no tratamento e não houve

F, Butler J, Ezekowitz J, et al.		(n= 731)	interação medicamentosa nos pacientes que usavam o sacubutril/valsartana
Boettcher M, Mikus G, Trenk D, Dungen H-D, Donath F, Werner N, et al.	2022	Ensaio clínico randomizado (n= 59)	O uso do Vericiguat com o mono nitrato de isossorbida foi bem tolerado.
Boettcher M, Dungen H-D, Donath F, Mikus G, Werner N, Thuermann PA, et al.	2022	Ensaio clínico randomizado (n= 52)	O uso concomitante do Vericiguat e nitroglicerina foi bem tolerado, sem alterações clinicamente significativas na PA e FC dos pacientes.
Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, Lund LH, Zhang J, Lam CS, et al.	2022	Ensaio clínico randomizado (n= 4.805)	O uso do Vericiguat não causou aumentos significativos no NT-proBNP do paciente, sendo assim não foi associado ao aumento de mortalidade.
Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n=4956)	O medicamento apresentou benefícios na redução da mortalidade independente da taxa de filtração glomerular e não houve evidências de piora na função renal do paciente com seu uso, mostrando indícios de segurança na sua administração nesses pacientes
Ponikowski P, Alemanyeh W, Oto A, Bahit MC, Noori E, Patel MJ, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 5010)	Os efeitos da droga não foram afetados pela presença de fibrilação atrial concomitante ao seu uso e não houve evidência de que seu uso levaria ao surgimento de FA nos pacientes que não tinham previamente
Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C.	2021	Ensaio clínico randomizado (n=15, n=29, n=32)	O estudo demonstrou segurança e tolerabilidade na administração do Vericiguat em conjunto com outras drogas usadas na terapia de IC, dentre elas Aspirina, Varfarina e Sacubutril Valsartana, sem a necessidade de ajuste nas doses.
Boettcher M, Thomas D, Mueck W, Loewen S, Arens E, Yoshikawa K, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 265)	O uso do Vericiguat foi bem tolerado pelo grupo de pacientes testado.
Lam CS-P, Mulder H, Lopatin Y, Vazquez-Tanus JB, Siu D, Ezekowitz JA, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 5034)	O uso do medicamento mostrou-se seguro mesmo naqueles pacientes que apresentavam maior risco a hipotensão, evidenciando uma relação risco-benefício favorável
Ruehs H, Klein D, Frei M, Grevel J, Austin R, Becker C, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 454)	O Vericiguat apresentou efeitos menores na PA, e não teve efeitos significativos a longo prazo.
Meyer M, Ruehs H, Solms A, Frei M, Becker C, Trujillo M, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n=74)	O uso do vericiguat em sua dose alvo recomendada não se associou a um prolongamento do QT significativo.
Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, Melenovsky V,	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 4812)	O uso do vericiguat levou a uma redução dos níveis de hemoglobina em relação ao placebo, sendo necessário estudos adicionais para garantir

Escobedo J, Butler J, et al.			segurança do seu uso no tratamento da IC em pacientes com fração de ejeção reduzida.
Coats AJS, Tolppanen H.	2021	Ensaio clínico randomizado (n=5050)	O medicamento mostrou um perfil de segurança tolerável mesmo nos pacientes com função renal reduzida e não houve eventos adversos significativos.
Boettcher M-F, Duengen H-D, Corcea V, Donath F, Fuhr R, Gal P, et al.	2021	Ensaio clínico randomizado (n= 74)	Não foi observado um prolongamento significativo no intervalo QT, logo o medicamento não foi associado a riscos de arritmias.
Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz JA, Hernandez AF, Butler J, et al.	2020	Ensaio clínico randomizado (n= 5050)	A partir do estudo clínico, foi observado um risco maior de hipotensão sintomática e síncope nos pacientes que estavam em uso do vericiguat, sendo necessário mais estudos acerca desses efeitos.
Lang NN, Dobbin SJH, Petrie MC.	2020	Ensaio clínico randomizado (n= 5020)	O medicamento foi bem tolerado e não foi observado diferença na hipotensão e síncope em relação aos outros grupos, e não houve prejuízo a função renal. No entanto foi evidenciado uma anemia ainda inexplicável nesses pacientes.
Boettcher M-F, Mikus G, Trenk D, Duengen H-D, Donath F, Werner N, et al.	2019	Ensaio clínico randomizado (n= 35)	A coadiministração do Vericiguat com nitratos de longa ação não demonstrou alterações significativas na PA, sendo bem tolerado pelos pacientes.
Butler J, Lam CSP, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, O'Connor CM, et al.	2019	Ensaio clínico randomizado (n=735)	Não foi observada nenhuma intolerância ao medicamento quando usado até a dose alvo de 10mg.

*legenda: IC= insuficiência cardíaca; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; FA= fibrilação atrial.

DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo mostraram que dos vinte e sete ensaios clínicos randomizados, vinte e três observaram uma boa tolerabilidade e segurança no uso do Vericiguat, sem associação com eventos adversos graves ou interações medicamentosas significativas com a terapia padrão. Além disso, não foi evidenciado influência relevante com outras condições de base, como diabetes ou disfunção renal. Isso sugere que o Vericiguat pode ser uma opção factível para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Corroborando com os resultados encontrados, o perfil de segurança foi assegurado a partir de estudos que observaram uma boa compatibilidade com outras medicações, como por exemplo, beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores mineralocorticoides e nitratos, sem causar interações significativas ou eventos adversos que poderiam culminar em mortalidade, o que permite seu incremento ao regime terapêutico, sem a necessidade de ajustes complexos nas doses.^{8,12,13}

Além disso, ensaios clínicos realizados em pacientes com insuficiência renal, observaram que a substância não levou a uma deterioração da função renal, uma vez que não foi observado aumento nos níveis de creatinina ou redução na taxa de filtração glomerular prévia do paciente. O Vericiguat também foi avaliado quanto a sua influência no intervalo QT no eletrocardiograma, visto que prolongamentos nele estão associados a quadros de arritmias graves, no entanto, nenhum estudo observou alteração nesse padrão, reforçando a segurança em relação a arritmias.^{16,17,23,28}

Indivíduos com insuficiência cardíaca usualmente apresentam outras condições de saúde associadas, sendo um fator limitador na grande maioria das vezes, dessa forma, estudos foram realizados com as principais comorbidades apresentadas por ele, sendo elas diabetes e fibrilação atrial, e apontaram que o Vericiguat não interferiu de forma significativa no manejo dessas condições e não houve piora em relação aos parâmetros basais do paciente, confirmando a segurança da medicação nesses casos.^{15,24,25}

Entretanto, apesar da maioria dos estudos mostrarem a segurança do vericiguat, quatro estudos relataram efeitos adversos, como anemia, hipotensão, taquicardia e síncope, indicando que, embora o medicamento seja seguro, há riscos que precisam ser avaliados. Esses eventos são explicados pelo mecanismo de ação da medicação, visto que ele atua estimulando a guanilato ciclase solúvel (GCs), uma enzima importante na via de sinalização do óxido nítrico, responsável por causar vasodilatação a partir do relaxamento da musculatura lisa dos vasos, o que explica a ocorrência de hipotensão nesses pacientes. Enquanto a taquicardia ocorre como uma resposta compensatória do organismo a hipotensão causada, e a síncope é uma consequência da redução da pressão arterial, que reduz o fluxo sanguíneo a nível cerebral. A anemia por sua vez, não possui mecanismo totalmente elucidado, mas acredita-se que a vasodilatação gerada

possa afetar também a medula óssea, e essa alteração no fluxo sanguíneo local interfere na produção de células sanguíneas, incluindo os eritrócitos, levando a uma possível redução na hemoglobina, justificando esse possível efeito adverso.^{6,11,16,29}

Dentre esses eventos observados, os que se mostraram mais relevantes nessa população foram a hipotensão e a anemia. A anemia é um importante fator associado a piores desfechos nesses pacientes, isso porque a fisiopatologia dessa condição leva a uma maior demanda cardíaca, sobrecarregando esse órgão que já está com sua função comprometida. A redução na quantidade de hemoglobina no sangue leva a um menor aporte de oxigênio aos órgãos e tecidos, com isso o coração precisa trabalhar mais para tentar suplantiar essa necessidade, numa tentativa de aumentar o débito cardíaco e garantir que mais sangue chegue a esses locais. Sendo assim, essas alterações na fisiologia do organismo serão responsáveis por um agravamento nos sintomas, principalmente de fadiga, falta de ar e redução da capacidade física, pois tanto a anemia quanto a IC comprometem a capacidade do corpo de oferecer oxigênio adequado aos tecidos.^{11,29}

A hipotensão por sua vez, apesar da maioria dos ensaios clínicos terem evidenciado uma boa tolerabilidade, com alterações pouco significativas nesse parâmetro, alguns estudos observaram maior relevância e relataram ser um efeito adverso que deve ser considerado, isso porque ele também se correlaciona a uma piora do quadro, e pode levar ao surgimento de outras disfunções orgânicas adicionais, já que uma pressão arterial baixa reduz a perfusão sanguínea para órgãos vitais, como rins, cérebro, fígado e entre outros. Além disso, a redução do fluxo de sangue para as artérias coronárias, que são responsáveis por fornecer oxigênio ao músculo cardíaco, pode causar uma isquemia miocárdica, e piorar a função contrátil do órgão, e conjuntamente causar um declínio maior no débito cardíaco, prejudicando a entrega de oxigênio aos demais órgãos. Toda essa alteração fisiopatológica reduz ainda mais a qualidade de vida do paciente e limita a capacidade de realização das tarefas diárias, devido a exacerbação das manifestações clínicas comuns na IC, por exemplo tontura, fadiga e fraqueza.^{6,16}

A discussão dos resultados reforça uma aplicabilidade favorável do vericiguat, porém, faz-se necessário uma avaliação cuidadosa acerca do risco-benefício do seu uso, especialmente nos pacientes com maiores riscos de efeitos adversos. A administração da droga em conjunto com outras medicações não mostrou interações preocupantes em

diversos estudos, o que pode facilitar sua incorporação ao regime terapêutico padrão. No entanto, há necessidade de mais estudos para esclarecer os riscos associados, como a anemia observada em alguns casos, é destacada como uma etapa fundamental para garantir a segurança do tratamento para todos os perfis de pacientes.^{8,12,13,23}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vericiguat mostra-se promissor como uma nova opção terapêutica da insuficiência cardíaca, principalmente naqueles pacientes que não possuem uma resposta satisfatória aos tratamentos iniciais, devido a sua melhora no desfecho clínico com um perfil de segurança favorável. No entanto, há necessidade de mais estudos para confirmar sua segurança e eficácia em diversos cenários clínicos. A decisão de incluir o Vericiguat na terapia deve ser feita de forma individualizada, considerando os riscos e benefícios e realizados os ajustes necessários para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- 1- Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1): 1-71.
- 2- Kaplinsky E, Perrone S, Barbagelata A. Emerging concepts in heart failure management and treatment: focus on vericiguat. Drugs context. 2023 Jan 4;12:1–11.
- 3- Chew DS, Li Y, Bigelow R, Cowper PA, Anstrom KJ, Daniels MR, et al. Cost-Effectiveness of Vericiguat in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The VICTORIA Randomized Clinical Trial. Circulation. 2023 Oct 3; 148(14):1087-98.
- 4- Rohde LEP, Montera MW, Bocchi EA, Clausell NO, Albuquerque DC de, Rassi S, et al. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. Arq Bras Cardiol. 2018;111(3): 436-539.

- 5- Mentz RJ, Stebbins A, Butler J, Chiang CE, Ezekowitz JA, Hernandez AF, et al. Recurrent Hospitalizations and Response to Vericiguat in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Fail.* 2024 May 1;12(5):839–46.
- 6- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1883–93.
- 7- Butler J, Stebbins A, Melenovsky V, Sweitzer N, Cowie MR, Stehlik J, et al. Vericiguat and health status outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA trial. *Eur Heart J.* 2021 Oct 1;42(12): ehab724.0786.
- 8- Gui Y, Wang W, Wu Q, Ding Q, Qian H, Lu Q, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of a soluble guanylate cyclase stimulator, HEC95468, in healthy volunteers: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 1 trial. *Front Pharmacol.* 2024 June; 15(7): 1359939.
- 9- Boettcher M, Loewen S, Gerrits M, Becker C. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interaction Profile of Vericiguat: Results from Three Randomized Phase I Studies in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2021 Mar; 60(3): 337-51.
- 10- Lam CSP, Mulder H, Lopatin Y, Vazquez-Tanus JB, Siu D, Ezekowitz J, et al. Blood Pressure and Safety Events With Vericiguat in the VICTORIA Trial. *J Am Heart Assoc.* 2021 Nov 16;10(22): e021094.
- 11- Lang NN, Dobbin SJH, Petrie MC. Vericiguat in worsening heart failure: agonising over, or celebrating, agonism in the VICTORIA trial. *Cardiovasc Res.* 2020 Sep 26;116(12):e152–5.
- 12- Ezekowitz JA, McMullan CJ, Westerhout CM, Piña IL, Lopez-Sendon J, Anstrom KJ, et al. Background Medical Therapy and Clinical Outcomes From the VICTORIA Trial. *Circ Heart Fail.* 2023 Sep; 16(9): e010599.

- 13- Ezekowitz J, Alemayehu W, Edelmann F, Piotr Ponikowski, Carolyn S.P. Lam, O'Connor CM, et al. Diuretic use and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2024 Mar 1;26(3):628–37.
- 14- Muhammad Shahzeb Khan, Butler J, Young R, Lewis BS, Escobedo J, Jens Refsgaard, et al. Vericiguat and Cardiovascular Outcomes in Heart Failure by Baseline Diabetes Status. *JACC Heart Fail.* 2024 Jun 11; S2213-1779(24):00419-0.
- 15- She J, Lou B, Liu H. #1677 Initiation of Vericiguat and short-term cardiovascular function improvement in heart failure patients with worsened renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2024 May 1; 39(Supplement_1): 1444-1677.
- 16- Böttcher M, Hans-Dirk Düngen, Vasile Corcea, Donath F, Fuhr R, Gal P, et al. Vericiguat: A Randomized, Phase Ib, Placebo-Controlled, Double-Blind, QTc Interval Study in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2023 Jan 12;23(2):145–55.
- 17- Westerhout CM, Zheng Y, Lund L, Butler J, Troughton RW, Emdin M, et al. NT-PROBNP during screening in the study of vericiguat in participants with heart failure with reduced ejection fraction (VICTORIA) trial: insights into outcomes and vericiguat. *JACC.* 2023 March; 81(8): 730-44.
- 18- Boettcher M, Nowotny B, Krausche R, Becker C. Evaluation of the Influence of Sildenafil on the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vericiguat in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2023 Feb; 62(2): 321-33.
- 19- Belenkov YN, Kozhevnikova MV. Soluble guanylate cyclase: restoration of the NO–sGC–cGMP signaling pathway activity. A new opportunity in the treatment of heart failure. *Kardiologiia.* 2023 May 31;63(5):68–76.

- 20- Senni M, Alemayehu WG, Sim D, Edelmann F, Butler J, Ezekowitz J, et al. Efficacy and safety of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction treated with sacubitril/valsartan: insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jul; 24(9): 1614-22.
- 21- Boettcher M, Mikus G, Trenk D, Düngen H, Donath F, Werner N, et al. Vericiguat in combination with isosorbide mononitrate in patients with chronic coronary syndromes: The randomized, phase Ib, VISOR study. *Clin Transl Sci.* 2022 Mar 17;15(5):1204–14.
- 22- Boettcher M, Düngen H, Donath F, Mikus G, Werner N, Thuermann PA, et al. Vericiguat in Combination with Short-Acting Nitroglycerin in Patients With Chronic Coronary Syndromes: The Randomized, Phase Ib, VENICE Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Mar 28;111(6):1239–47.
- 23- Armstrong PW, Zheng Y, Troughton RW, Lund LH, Zhang J, Lam CSP, et al. Sequential Evaluation of NT-proBNP in Heart Failure. *JACC.* 2022 Jul; 10(9): 677-88.
- 24- Voors AA, Mulder H, Reyes E, Cowie MR, Lassus J, Hernandez AF, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23(8): 1313-21.
- 25- Ponikowski P, Alemayehu W, Oto A, Bahit MC, Noori E, Patel MJ, et al. Vericiguat in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Insights from the VICTORIA trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun; 23(8): 1300-12.
- 26- Boettcher M, Thomas D, Mueck W, Loewen S, Arens E, Yoshikawa K, et al. Safety, pharmacodynamic, and pharmacokinetic characterization of vericiguat: results from six phase I studies in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Apr;77(4):527–37.

- 27- Ruehs H, Klein D, Frei M, Grevel J, Austin R, Becker C, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Nov; 60(11):1407–21.
- 28- Meyer M, Ruehs H, Solms A, Frei M, Becker C, Trujillo M, et al. A concentration-QTc analysis of vericiguat. *Eur Heart J*. 2021 Oct 1;42(Supplement_1): ehab724.0910.
- 29- Ezekowitz JA, Zheng Y, Cohen-Solal A, Melenovský V, Escobedo J, Butler J, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in the Vericiguat Global Study in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (VICTORIA). *Circulation*. 2021 Nov 2; 144(18):1489–99.
- 30- Coats AJS, Tolppanen H. Drug Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Defining the Role of Vericiguat. *Drugs*. 2021 Sep 3; 81(14): 1599-1604.
- 31- Boettcher MF, H.-D Duengen, V Corcea, Donath F, Fuhr R, Gal P, et al. Vericiguat: a QTc interval study in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2021 Oct 1;42(Supplement_1): ehab724.0922.
- 32- Boettcher M-F, Mikus G, Trenk D, Duengen H-D, Donath F, Werner N, et al. Pharmacodynamic interaction study of a long-acting nitrate co-administered with vericiguat in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Heart Fail*; 2019 May;21(S1): 592-5.
- 33- Butler J, Carolyn S.P. Lam, Anstrom KJ, Ezekowitz JA, Hernandez AF, O'Connor CM, et al. Rationale and Design of the VITALITY-HFpEF Trial. *Circ Heart Fail*. 2019 May 1;12(5): e005998.