



ARTIGO

Dapagliflozina na anemia em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática

Dapagliflozin in anemia in patients with heart failure: a systematic review

Dapagliflozina en la anemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: una revisión sistemática

Davi Ribeiro Dantas Luiz¹, Milena Nunes Alves de Sousa²

1-Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

2-Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente

Nome: Davi Ribeiro Dantas Luiz

E-mail: davil Luiz@med.fiponline.edu.br

Resumo: Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar os efeitos da dapagliflozina na modulação da anemia e do metabolismo do ferro em pacientes com insuficiência cardíaca. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e análises secundárias publicados entre 2021 e 2025, identificados em bases de dados científicas. A qualidade metodológica foi avaliada pela escala de Jadad, e o risco de viés foi analisado por meio da ferramenta RoB 2. Os resultados demonstraram que a dapagliflozina está associada ao aumento dos níveis de hemoglobina, melhora de índices eritrocitários e redução da incidência de anemia, além de efeitos favoráveis sobre biomarcadores do metabolismo do ferro. Estudos de maior porte evidenciaram impacto positivo em desfechos clínicos, como hospitalização e mortalidade, enquanto ensaios menores reforçaram a plausibilidade de mecanismos relacionados à eritropoiese. Apesar da heterogeneidade metodológica, os achados sugerem que a dapagliflozina pode atuar como estratégia terapêutica complementar no manejo da anemia na insuficiência cardíaca. São necessários estudos adicionais para melhor elucidar esses mecanismos e consolidar sua aplicabilidade clínica.

Palavras-chave: Inibidores do SGLT2. Eritropoiese. Metabolismo do Ferro. Hemoglobinas. Doenças Cardiovasculares.

Abstract: This systematic review aimed to analyze the effects of dapagliflozin on the modulation of anemia and iron metabolism in patients with heart failure. We included randomized clinical trials and secondary analyses published between 2021 and 2025, identified in scientific databases. Methodological quality was assessed using the Jadad scale, and risk of bias was analyzed using the RoB 2 tool. The results demonstrated that dapagliflozin is associated with increased hemoglobin levels, improved erythrocyte indices, and reduced incidence of anemia, as well as favorable effects on iron metabolism biomarkers. Larger studies demonstrated a positive impact on clinical outcomes, such as hospitalization and mortality, while smaller trials reinforced the plausibility of mechanisms related to erythropoiesis. Despite methodological heterogeneity, the findings suggest that dapagliflozin may serve as a complementary therapeutic strategy in the management of anemia in heart failure. Further studies are needed to better elucidate these mechanisms and consolidate their clinical applicability.

Key words: SGLT2 Inhibitors. Erythropoiesis. Iron Metabolism. Hemoglobins. Cardiovascular Diseases.

Resumen: El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar los efectos de la dapagliflozina en la modulación de la anemia y el metabolismo del hierro en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y análisis secundarios publicados entre 2021 y 2025, identificados en bases de datos científicas. La calidad metodológica se evaluó utilizando la escala de Jadad, y el riesgo de sesgo se analizó con la herramienta RoB 2. Los resultados demostraron que la dapagliflozina se asocia con niveles elevados de hemoglobina, mejores índices eritrocitarios y menor incidencia de anemia, así como con efectos favorables en los biomarcadores del metabolismo del hierro. Los estudios de mayor envergadura demostraron un impacto positivo en los resultados clínicos, como la hospitalización y la mortalidad, mientras que los ensayos más pequeños reforzaron la plausibilidad de los mecanismos relacionados con la eritropoiesis. A pesar de la heterogeneidad metodológica, los hallazgos sugieren que la dapagliflozina puede servir como estrategia terapéutica complementaria en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia cardíaca. Se necesitan más estudios para esclarecer mejor estos mecanismos y consolidar su aplicabilidad clínica.

Palabras clave: Inhibidores de SGLT2. Eritropoiesis. Metabolismo del Hierro. Hemoglobinas. Enfermedades Cardiovasculares.



1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) constitui um dos principais desafios de saúde pública em âmbito mundial, em razão de sua elevada prevalência, morbimortalidade e impacto significativo sobre os sistemas de saúde. Trata-se de uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração de manter débito cardíaco adequado às demandas metabólicas dos tecidos ou de fazê-lo apenas sob pressões de enchimento elevadas (Comitê Coordenador da Diretriz de Insuficiência, 2018). Do ponto de vista epidemiológico, a IC representa a principal causa de hospitalização em indivíduos com mais de 65 anos, correspondendo a cerca de 1% a 2% das hospitalizações nos países ocidentais (Savarese *et al.*, 2022), além de apresentar sobrevida média limitada, estimada em 4,7 anos em determinadas coortes populacionais (Petersen *et al.*, 2021). Esses dados evidenciam não apenas a gravidade clínica da síndrome, mas também sua relevância econômica e social.

Entre as comorbidades frequentemente associadas à insuficiência cardíaca, destacam-se os distúrbios hematológicos, especialmente a anemia, que se relaciona à piora da capacidade funcional, maior número de hospitalizações e aumento do risco de mortalidade. Meta-análise conduzida por Xia *et al.* (2021) demonstrou que a redução dos níveis de hemoglobina apresenta associação proporcional com a mortalidade, sendo que quadros mais graves estão relacionados a maiores taxas de óbito. Além disso, o interesse científico na interface entre anemia e insuficiência cardíaca tem crescido de forma expressiva nos últimos anos, conforme demonstrado por Yang *et al.* (2024), que identificaram aumento significativo do número de publicações sobre o tema, especialmente a partir de 2017. Tal crescimento reflete o reconhecimento da anemia como variável prognóstica relevante e potencial alvo terapêutico nessa população.

Paralelamente, avanços terapêuticos importantes vêm sendo incorporados ao tratamento da IC, destacando-se os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i). Inicialmente indicados para o manejo do diabetes mellitus tipo 2, esses fármacos passaram a demonstrar benefícios cardiovasculares independentes do controle glicêmico. A dapagliflozina, em particular, associou-se à redução da mortalidade por todas as causas, inclusive cardiovasculares, e das hospitalizações por insuficiência cardíaca em pacientes com ou sem diabetes mellitus (Ali *et al.*, 2023). Estudos mais recentes reforçam esses achados ao evidenciar melhora significativa dos sintomas, da capacidade funcional e da qualidade de vida, com efeitos precoces e sustentados ao longo do seguimento, independentemente da fração de ejeção ventricular esquerda (Usman *et al.*, 2024).



Além dos efeitos hemodinâmicos e cardiorrenais, emergem evidências sugerindo possível impacto favorável dos SGLT2i sobre a eritropoiese. Cases *et al.* (2024) observaram aumento médio dos níveis de hemoglobina entre 0,5 e 0,7 g/dL em pacientes tratados com essa classe farmacológica, apontando para mecanismos possivelmente multifatoriais envolvidos nesse efeito. No contexto brasileiro, a dapagliflozina tem sido analisada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com estudos de avaliação econômica indicando perfil custo-efetivo quando adicionada ao tratamento padrão da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, com potencial para reduzir hospitalizações e melhorar desfechos clínicos (Naves *et al.*, 2024). Esses achados reforçam não apenas sua relevância científica, mas também sua importância prática para políticas públicas de saúde.

Apesar do conjunto crescente de evidências acerca dos benefícios cardiovasculares da dapagliflozina, ainda não se encontra plenamente sistematizado, de forma específica, o impacto desse fármaco sobre a anemia somente em pacientes com insuficiência cardíaca. Considerando que a anemia constitui fator associado a pior prognóstico nesta população e que os SGLT2i demonstram potencial influência sobre parâmetros hematológicos, identifica-se uma lacuna no que se refere à síntese crítica e organizada das evidências disponíveis sobre essa relação.

Diante desse cenário, torna-se pertinente investigar, de forma sistemática, se a dapagliflozina exerce efeito significativo sobre parâmetros relacionados à anemia em pacientes com insuficiência cardíaca. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura, os efeitos da dapagliflozina sobre a anemia em pacientes com insuficiência cardíaca.

2 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura, caracterizada como pesquisa aplicada, de natureza secundária, com síntese qualitativa estruturada das evidências disponíveis, cujo objetivo é sintetizar criticamente os dados acerca dos efeitos da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca, com ênfase em parâmetros hematológicos relacionados à anemia, bem como em desfechos funcionais e clínicos cardiovasculares.

A revisão foi conduzida em conformidade com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Page *et al.*, 2021). O protocolo foi previamente registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), sob o número CRD420251132259, assegurando transparência metodológica e padronização dos procedimentos. A questão de pesquisa foi estruturada conforme o modelo PICO, considerando como

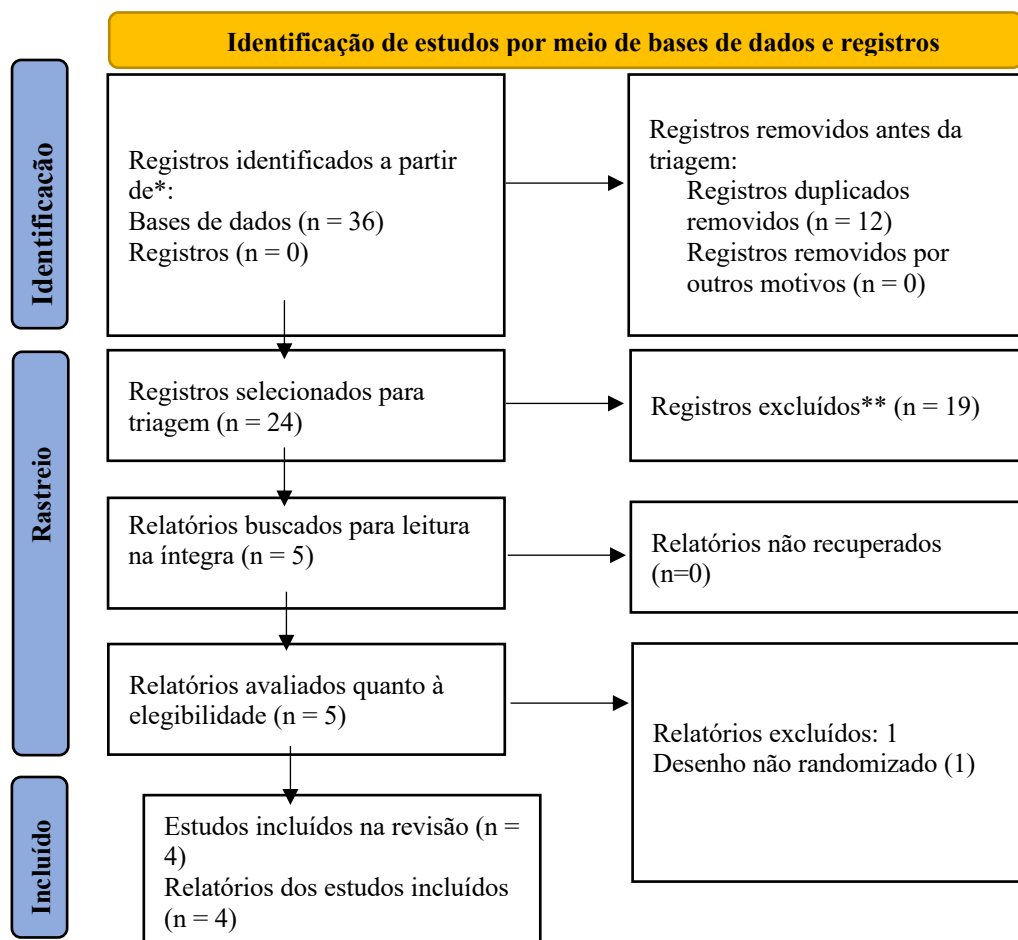


população pacientes adultos com diagnóstico de insuficiência cardíaca, independentemente da fração de ejeção; como intervenção o uso de dapagliflozina; como comparador placebo ou tratamento padrão; e como desfechos alterações em parâmetros hematológicos relacionados à anemia (especialmente níveis de hemoglobina e hematócrito), além de biomarcadores de eritropoiese e eventuais repercussões clínicas cardiovasculares e funcionais.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Library, SciELO e Periódicos CAPES, utilizando descritores controlados e termos livres relacionados a “dapagliflozina”, “insuficiência cardíaca” e “anemia”, combinados pelo operador booleano AND. Foram aplicados filtros de idioma (inglês, português e espanhol) e de período de publicação (últimos dez anos). O estudo foi desenvolvido em ambiente acadêmico, sem coleta de dados primários, baseando-se exclusivamente em artigos indexados em bases de dados internacionais. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados primários e análises secundárias pré-especificadas de ensaios clínicos randomizados previamente publicados, desde que apresentassem dados originais relevantes aos desfechos de interesse. Foram excluídos estudos observacionais, revisões, metanálises, relatos de caso, editoriais, ensaios que utilizaram múltiplas intervenções farmacológicas que impedissem o isolamento do efeito da dapagliflozina, publicações sem análise de parâmetros hematológicos ou desfechos clínicos relevantes, artigos duplicados ou com dados claramente sobrepostos sem contribuição analítica adicional. Nos casos em que estudos derivados de um mesmo ensaio clínico foram incluídos, reconheceu-se a possibilidade de sobreposição populacional. Tais análises foram consideradas complementares e interpretadas de forma integrada, não sendo tratadas como evidência independente para fins de síntese quantitativa.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas, conduzida por dois revisores independentes. Inicialmente, realizou-se a triagem de títulos e resumos. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram avaliados na íntegra, aplicando-se rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Eventuais divergências foram resolvidas por consenso. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi apresentado em fluxograma conforme as orientações do PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021), e encontra-se apresentado no fluxograma da Figura 1. A extração dos dados foi conduzida de forma padronizada e independente por dois revisores, utilizando planilha estruturada para registro das seguintes informações: autor, ano de publicação, natureza do ensaio (primário ou análise secundária), características da população, tamanho da amostra, fração de ejeção, dose de dapagliflozina, tempo de seguimento, valores basais e finais dos parâmetros hematológicos, desfechos funcionais e desfechos clínicos cardiovasculares.

Figura 1: Fluxograma do processo de identificação, triagem e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática conforme diretrizes PRISMA 2020.



Fonte: Autoria própria, elaborado conforme diretrizes PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021).

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos foi avaliada por meio da Escala de Jadad (Jadad *et al.*, 1996), que considera critérios de randomização, cegamento e descrição de perdas e exclusões, atribuindo pontuação de zero a cinco pontos. Complementarmente, foi utilizado o instrumento Risk of Bias 2 (RoB 2), da Cochrane Collaboration (Sterne *et al.*, 2019), que permite avaliação estruturada do risco de viés em domínios específicos, incluindo processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados de desfecho ausentes, mensuração do desfecho e relato seletivo de resultados. Optou-se por não realizar metanálise quantitativa em razão da heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos incluídos, bem como da existência de análises secundárias provenientes de uma mesma base populacional, o que poderia comprometer a independência estatística das amostras. Dessa forma, procedeu-se à síntese qualitativa crítica das evidências, com



análise comparativa da robustez metodológica, consistência dos achados e aplicabilidade clínica dos resultados.

O desfecho primário da revisão corresponde à alteração nos níveis de hemoglobina e hematócrito em pacientes com insuficiência cardíaca submetidos ao tratamento com dapagliflozina em comparação ao placebo ou tratamento padrão. Como desfechos secundários, foram considerados a correção da anemia, alterações em biomarcadores de eritropoiese (incluindo eritropoietina, reticulócitos, ferritina, saturação de transferrina, receptor solúvel de transferrina e hepcidina), além de possíveis repercussões sobre desfechos clínicos cardiovasculares e funcionais.

Por se tratar de revisão sistemática baseada exclusivamente em dados secundários previamente publicados, não houve envolvimento direto de seres humanos, não sendo necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Foram respeitadas as disposições legais relativas aos direitos autorais e aos princípios éticos aplicáveis à pesquisa com dados secundários.

3 RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a caracterização geral dos estudos incluídos na revisão sistemática. Foram selecionados quatro artigos publicados entre 2021 e 2025, todos redigidos em língua inglesa. Observou-se predominância de publicações vinculadas ao grupo de pesquisa liderado por Docherty *et al.*, responsável por dois dos estudos incluídos.

Em relação aos periódicos, dois artigos foram publicados no *European Journal of Heart Failure*, enquanto os demais foram publicados nos periódicos *Circulation* e *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. No conjunto, os estudos analisados correspondem a ensaios clínicos randomizados ou análises secundárias de ensaios clínicos previamente conduzidos, todos voltados à investigação dos efeitos da dapagliflozina em pacientes com insuficiência cardíaca.

Quadro 1: Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico
Bhaganagarapu <i>et al.</i> (2025)	Efficacy and safety of dapagliflozin in ameliorating anemia in heart failure patients: A randomized controlled trial	Inglês	Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research
Docherty <i>et al.</i> (2021)	Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF	Inglês	European Journal of Heart Failure
Docherty <i>et al.</i> (2022)	Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF	Inglês	Circulation
Lorenzo <i>et al.</i> (2023)	Short-Term Changes in Peak VO ₂ After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure Across Iron Status	Inglês	European Journal of Heart Failure

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.



No Quadro 2, são apresentadas as características gerais dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, contemplando amostra, intervenções e tempo de seguimento. De modo geral, os estudos analisados envolveram pacientes adultos com insuficiência cardíaca, predominantemente com fração de ejeção reduzida e em classes funcionais II a IV da New York Heart Association, com variação quanto à presença de anemia e deficiência de ferro no baseline.

As intervenções foram homogêneas entre os estudos, consistindo no uso de dapagliflozina na dose de 10 mg/dia, associada ao tratamento padrão para insuficiência cardíaca, em comparação ao uso de placebo ou terapia convencional isolada. O tempo de seguimento apresentou variação significativa entre os estudos, desde análises de curto prazo, com duração de até três meses, até acompanhamentos mais prolongados, com mediana superior a 18 meses.

Quadro 2 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autores (Ano)	Amostra	Intervenções	Tempo de seguimento
Bhaganagarapu <i>et al.</i> (2025)	46 pacientes com insuficiência cardíaca associada à anemia e diabetes, NYHA I–III, com fração de ejeção reduzida ou preservada	Tratamento padrão vs tratamento padrão + dapagliflozina 10 mg/dia	24 semanas
Docherty <i>et al.</i> (2021)	4.744 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$), NYHA II–IV, com e sem anemia no baseline	Dapagliflozina 10 mg/dia vs placebo, ambos associados ao tratamento padrão para insuficiência cardíaca	Mediana de 18,2 meses
Docherty <i>et al.</i> (2022)	4.744 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$), NYHA II–IV, com ou sem diabetes e com avaliação de status de ferro	Dapagliflozina 10 mg/dia vs placebo, associados à terapia padrão	Mediana de aproximadamente 18 meses
Lorenzo <i>et al.</i> (2023)	76 pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável ($\leq 40\%$), NYHA II–IV, estratificados por status de ferro	Dapagliflozina 10 mg/dia vs placebo, adicionados à terapia padrão	3 meses

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

No Quadro 3, são apresentados os métodos avaliativos, desfechos clínicos e dados de segurança dos estudos incluídos. Observou-se predominância de medidas laboratoriais seriadas, incluindo hemoglobina, hematócrito e biomarcadores relacionados ao metabolismo do ferro, como ferritina, saturação de transferrina e receptor solúvel de transferrina. Adicionalmente, alguns estudos incorporaram desfechos funcionais e clínicos, como consumo máximo de oxigênio (peak VO_2), testes de caminhada, qualidade de vida e desfechos cardiovasculares maiores, incluindo hospitalização por insuficiência cardíaca e mortalidade.



De forma geral, os resultados apontam para um efeito consistente da dapagliflozina na modulação da anemia e do metabolismo do ferro em pacientes com insuficiência cardíaca. Estudos de maior porte evidenciaram aumento da taxa de correção da anemia, redução da incidência de novos casos e impacto favorável em desfechos clínicos, especialmente em pacientes com maior risco basal. Em análises complementares, foram observadas melhorias em parâmetros funcionais e alterações em biomarcadores ferrocinéticos, sugerindo possível influência da dapagliflozina na eritropoiese e na homeostase do ferro. Ensaio de menor porte corroboraram esses achados ao demonstrar melhora significativa de parâmetros hematológicos e de marcadores de ferro.

Em conjunto, os achados reforçam a plausibilidade biológica e o potencial clínico da dapagliflozina como agente modulador da anemia no contexto da insuficiência cardíaca, ainda que com heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos.

Quadro 3 – Métodos avaliativos, desfechos clínicos e segurança dos estudos incluídos

Autores (Ano)	Método avaliativo	Desfecho clínico	Eventos adversos / Segurança
Bhaganagarapu <i>et al.</i> (2025)	Avaliação de parâmetros hematológicos (Hb, MCV, MCH, MCHC, PCV), metabolismo do ferro (ferritina, transferrina, ferro sérico, TSAT) e parâmetros glicêmicos	Aumento da hemoglobina e melhora de índices eritrocitários; melhora da utilização do ferro sem alteração significativa da ferritina	Eventos leves em ambos os grupos; no grupo dapagliflozina: ITU leve, distúrbios eletrolíticos e tontura; sem descontinuação por eventos adversos
Docherty <i>et al.</i> (2021)	Avaliação seriada de hemoglobina e hematócrito; análise de desfechos clínicos (hospitalização por IC, mortalidade CV e geral); modelos de Cox e Kaplan-Meier	Aumento da correção da anemia e redução da incidência de nova anemia; benefício clínico mais expressivo em pacientes com anemia	Maior ocorrência de eventos adversos em pacientes com anemia no baseline, sem diferença entre dapagliflozina e placebo; incidência de AVC semelhante entre os grupos
Docherty <i>et al.</i> (2022)	Avaliação seriada de hemoglobina; análise por status de ferro; modelos de Cox e Kaplan-Meier	Redução do risco do desfecho primário independentemente do status de ferro; efeito consistente da dapagliflozina	Maior descontinuação em pacientes com deficiência de ferro; eventos adversos semelhantes entre dapagliflozina e placebo
Lorenzo <i>et al.</i> (2023)	Teste cardiopulmonar (peak VO ₂), teste de caminhada, ecocardiografia, questionário de qualidade de vida e biomarcadores do ferro (ferritina, TSAT, sTFR, hepcidina)	Melhora do consumo máximo de oxigênio e alterações favoráveis nos biomarcadores do metabolismo do ferro	Não foram relatados eventos adversos significativos

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

No Quadro 4, apresenta-se a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, realizada por meio da escala de Jadad. Observou-se que três estudos obtiveram pontuação máxima (5 pontos), enquanto um estudo apresentou pontuação de 3 pontos.

Quadro 4: Qualidade metodológica dos artigos incluídos na revisão sistemática conforme escala de Jadad

Autores (ano)	O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização foi descrita e é adequada?	O estudo foi descrito como duplo-cego?	O método de cegamento foi adequado?	Foram descritas as perdas e exclusões?	Pontuação total
Bhaganagarapu <i>et al.</i> (2025)	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Docherty <i>et al.</i> (2021)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Docherty <i>et al.</i> (2022)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Lorenzo <i>et al.</i> (2023)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, realizada por meio da ferramenta RoB 2, está apresentada na Figura 1. Observou-se que o estudo de Docherty *et al.* (2021) foi classificado como baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. De forma semelhante, Docherty *et al.* (2022) apresentou baixo risco na maioria dos domínios, com classificação de “algumas preocupações” no julgamento global. O estudo de Bhaganagarapu *et al.* (2025) também foi classificado com “algumas preocupações” no julgamento global.

Figura 1: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio da ferramenta RoB 2.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
EJHF-23-617	Docherty (2021)	NA	NA	NA	1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
cir-146-980	Docherty (2022)	NA	NA	NA	1	+	+	+	+	+	+	!	Some concerns
NCT04197635	Lorenzo (2023)	NA	NA	NA	1	+	!	!	+	!	!	!	High risk
CTRI/2024/01	Bhaganagarapu (2025)	NA	NA	NA	1	+	!	+	+	!	!	!	
													D1 Randomisation process
													D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.



4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática demonstram que a dapagliflozina exerce efeitos consistentes não apenas na modulação de desfechos clínicos clássicos da insuficiência cardíaca, mas também sobre parâmetros hematológicos e do metabolismo do ferro. Esses resultados estão em consonância com grandes ensaios clínicos randomizados, como o de McMurray *et al.* (2019), que evidenciaram redução significativa de hospitalizações por insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular com o uso de dapagliflozina em pacientes com fração de ejeção reduzida. De forma semelhante, Packer *et al.* (2020) demonstraram que o uso de inibidores de SGLT2 está associado à redução do risco combinado de morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca, sugerindo um efeito de classe.

Nesse contexto, os resultados observados nos estudos incluídos nesta revisão, especialmente os conduzidos por Docherty *et al.* (2021; 2022), ampliam esses achados ao indicar que os benefícios clínicos podem estar parcialmente relacionados à melhora do perfil hematológico, incluindo aumento da hemoglobina e redução da incidência de anemia. Assim, a modulação da anemia não apenas acompanha, mas possivelmente contribui para os efeitos clínicos favoráveis observados nesses *megatrials*.

A interpretação dos achados laboratoriais e funcionais desta revisão sugere que os efeitos da dapagliflozina sobre a anemia na insuficiência cardíaca estão relacionados a mecanismos fisiopatológicos complexos envolvendo a eritropoiese e a homeostase do ferro. Estudos experimentais e clínicos, como o de Ghanim *et al.* (2020), demonstram que a dapagliflozina pode suprimir os níveis de hepcidina (principal regulador negativo do metabolismo do ferro) ao mesmo tempo em que estimula a eritropoiese, evidenciado pelo aumento de eritropoietina e reticulócitos. Esses mecanismos oferecem suporte biológico para os achados observados nos estudos incluídos, como em Lorenzo *et al.* (2023), que evidenciaram melhora do consumo máximo de oxigênio (peak VO₂) associada a modificações em biomarcadores ferrocínéticos, e em Bhaganagarapu *et al.* (2025), que demonstraram aumento significativo da hemoglobina e melhora de índices eritrocitários após 24 semanas de tratamento.

Esses resultados são particularmente relevantes quando considerados à luz da fisiopatologia da insuficiência cardíaca, na qual a anemia e a deficiência de ferro atuam como fatores de pior prognóstico, conforme destacado por Anand e Gupta (2018). Dessa forma, os dados sugerem que a dapagliflozina pode exercer um papel terapêutico duplo, atuando simultaneamente na melhora



hemodinâmica e na correção de alterações hematológicas, o que pode contribuir para a melhora da capacidade funcional e da evolução clínica dos pacientes.

Além disso, evidências provenientes de outros contextos clínicos ampliam a interpretação desses achados. Solomon *et al.* (2022) demonstraram que, em pacientes com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada, a dapagliflozina reduziu consistentemente o risco de desfechos compostos, como agravamento da insuficiência cardíaca e morte cardiovascular, além de melhorar a carga sintomática, sem aumento significativo de eventos adversos. De forma complementar, Borlaug *et al.* (2023), no estudo CAMEO-DAPA, evidenciaram reduções nas pressões de enchimento cardíaco e capilares pulmonares, tanto em repouso quanto durante o esforço, além de efeitos favoráveis sobre o volume plasmático e o peso corporal.

Em perspectiva comparativa, os achados desta revisão são amplamente concordantes com a literatura que reconhece a anemia e a deficiência de ferro como determinantes prognósticos relevantes na insuficiência cardíaca. Conforme destacado por Anand e Gupta (2018), a anemia está associada a pior desempenho funcional e progressão mais acelerada da doença, o que reforça a relevância dos efeitos observados com a dapagliflozina sobre parâmetros hematológicos. No entanto, tradicionalmente, o manejo da deficiência de ferro nessa população tem sido centrado na reposição intravenosa, uma vez que, como apontado por Chopra *et al.* (2020), a suplementação oral apresenta baixa absorção e impacto clínico limitado, enquanto a terapia intravenosa demonstra melhora consistente de sintomas e capacidade funcional.

Nesse contexto, os resultados dos estudos incluídos sugerem uma possível ampliação desse paradigma, ao indicar que a dapagliflozina pode atuar de forma complementar (e não necessariamente substitutiva) ao promover melhora da eritropoiese e da utilização do ferro, independentemente da reposição direta. Ainda assim, é importante reconhecer divergências implícitas: enquanto a reposição intravenosa atua diretamente na reposição de estoques de ferro, os efeitos da dapagliflozina parecem ocorrer predominantemente por modulação metabólica e inflamatória, o que pode explicar, por exemplo, a ausência de aumento significativo da ferritina observada no estudo de Bhaganagarapu *et al.* (2025).

A análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos, por meio da escala de Jadad e da ferramenta RoB 2, permite uma interpretação mais crítica da robustez dos achados apresentados. De maneira geral, os ensaios clínicos derivados do DAPA-HF demonstraram elevada qualidade metodológica, com pontuação máxima na escala de Jadad e baixo risco de viés na maioria dos domínios avaliados, refletindo adequada randomização, cegamento e consistência na mensuração dos



desfechos. Esses aspectos conferem maior confiabilidade aos resultados relacionados tanto aos desfechos clínicos quanto às alterações laboratoriais observadas.

Em contrapartida, estudos de menor porte, como Lorenzo *et al.* (2023) e Bhaganagarapu *et al.* (2025), apresentaram limitações relevantes identificadas pela ferramenta RoB 2, incluindo “algumas preocupações” no julgamento global. Essas limitações estiveram principalmente associadas à ausência de cegamento, potenciais desvios das intervenções pretendidas e maior suscetibilidade a viés na mensuração de desfechos, especialmente aqueles de natureza funcional ou dependentes de esforço, como o consumo máximo de oxigênio, ou laboratoriais influenciáveis por variabilidade biológica.

Nesse sentido, embora esses estudos reforcem a plausibilidade dos mecanismos relacionados à eritropoiese e ao metabolismo do ferro, seus achados devem ser interpretados com cautela e contextualizados dentro de um corpo de evidência mais amplo. Assim, observa-se que a consistência dos resultados é sustentada principalmente pelos estudos de maior rigor metodológico, enquanto os ensaios menores contribuem como evidência complementar, com menor peso inferencial.

Apesar dos achados consistentes, esta revisão sistemática apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Inicialmente, destaca-se o número reduzido de estudos incluídos e a heterogeneidade entre eles, especialmente em relação ao tamanho amostral, tempo de seguimento e desfechos avaliados, o que limita a comparabilidade direta e impede a realização de inferências mais robustas.

Adicionalmente, parte das evidências deriva de análises secundárias de ensaios clínicos maiores, o que, embora metodologicamente válido, pode introduzir limitações relacionadas ao desenho original dos estudos. A presença de estudos com “algumas preocupações”, conforme identificado pela ferramenta RoB 2, também reforça a necessidade de cautela na interpretação, sobretudo no que se refere a desfechos funcionais e laboratoriais. Outro ponto relevante é a ausência de padronização na avaliação dos marcadores do metabolismo do ferro, o que pode influenciar a consistência dos resultados observados.

Por outro lado, os achados desta revisão possuem implicações clínicas relevantes. A evidência de que a dapagliflozina pode atuar não apenas na redução de eventos cardiovasculares, mas também na modulação da anemia e do metabolismo do ferro, amplia sua relevância terapêutica no manejo da insuficiência cardíaca. Esse efeito pode ser particularmente importante em pacientes com maior risco basal, como aqueles com anemia ou deficiência de ferro, nos quais os benefícios absolutos parecem mais expressivos. Além disso, os possíveis mecanismos envolvendo supressão da hepcidina e



estímulo à eritropoiese sugerem um papel adicional dos inibidores de SGLT2 como moduladores metabólicos, e não apenas hemodinâmicos.

5 CONCLUSÃO

Os achados desta revisão sistemática indicam que a dapagliflozina exerce efeitos consistentes sobre parâmetros hematológicos em pacientes com insuficiência cardíaca, além de seus benefícios já estabelecidos na redução de desfechos cardiovasculares. Observou-se associação com aumento dos níveis de hemoglobina, melhora de índices eritrocitários e redução da incidência de anemia, sugerindo um papel relevante na regulação da eritropoiese e na homeostase do ferro.

Esses efeitos podem ser explicados por mecanismos fisiopatológicos integrados, incluindo a modulação da hepcidina, a melhora da utilização do ferro e adaptações metabólicas e hemodinâmicas. Tal conjunto de ações amplia a compreensão do papel dos inibidores de SGLT2, evidenciando que seus benefícios ultrapassam o controle glicêmico e a proteção cardiovascular. Ademais, os dados sugerem que esses efeitos se estendem a diferentes fenótipos de insuficiência cardíaca, reforçando sua aplicabilidade clínica.

Apesar da consistência dos achados, a heterogeneidade metodológica entre os estudos e o número limitado de ensaios clínicos direcionados especificamente a desfechos hematológicos indicam a necessidade de cautela na interpretação dos resultados. Nesse contexto, estudos futuros com maior poder estatístico, seguimento prolongado e foco em desfechos relacionados à anemia e ao metabolismo do ferro são fundamentais para consolidar o papel da dapagliflozina como estratégia terapêutica complementar nessa população.

REFERÊNCIAS

ALI, Ahmed E. *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Global Heart**, v. 18, n. 1, p. 45, 2023.

ANAND, Inder S.; GUPTA, Pankaj. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. **Circulation**, v. 138, n. 1, p. 80-98, 2018.

BHAGANAGARAPU, Laxmi Sankalpa *et al.* Efficacy and safety of dapagliflozin in ameliorating anemia in heart failure patients: a randomized controlled trial. **J Pharm Pharmacogn Res**, v. 13, p. 1245-125, 2025.



BORLAUG, Barry A. *et al.* Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the CAMEO-DAPA trial. **Circulation**, v. 148, n. 10, p. 834-844, 2023.

CASES, Aleix *et al.* Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas. **Nefrología**, v. 44, n. 2, p. 165-172, 2024.

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA; COLABORADORES, Cardíaca; ROHDE, Luis Eduardo Paim. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

CHOPRA*, Vijay K.; ANKER, Stefan D. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. **ESC heart failure**, v. 7, n. 5, p. 2007-2011, 2020.

DOCHERTY, Kieran F. *et al.* Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. **European journal of heart failure**, v. 23, n. 4, p. 617-628, 2021.

DOCHERTY, Kieran F. *et al.* Iron deficiency in heart failure and effect of dapagliflozin: findings from DAPA-HF. **Circulation**, v. 146, n. 13, p. 980-994, 2022.

GHANIM, Husam *et al.* Dapagliflozin suppresses hepcidin and increases erythropoiesis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 4, p. e1056-e1063, 2020.

LORENZO, Miguel *et al.* Short-term changes in peak VO₂ after initiation of dapagliflozin in heart failure across iron status. **Heart Failure**, v. 11, n. 11, p. 1611-1622, 2023.

MCMURRAY, John JV *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 1995-2008, 2019.

NAVES, Marcio Coutinho Xavier *et al.* Dapagliflozin for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in Brazil: a cost-effectiveness analysis. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 42, 2025.

JADAD, Alejandro R. *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. **Controlled clinical trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

PAGE, Matthew J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **bmj**, v. 372, 2021.

PACKER, Milton *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413-1424, 2020.

PETERSEN, Lucas Celia *et al.* Sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca aguda e fração de ejeção intermediária em um país em desenvolvimento – Estudo de coorte no Sul do Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 1, p. 14-23, 2021.

STERNE, Jonathan AC *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **bmj**, v. 366, 2019.



SOLOMON, Scott D. et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 12, p. 1089-1098, 2022.

USMAN, Muhammad Shariq *et al.* The effect of SGLT2 inhibitors on health status in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Global Cardiology**, v. 2, n. 2, 2024.

XIA, Haijiang et al. The prognostic significance of anemia in patients with heart failure: a meta-analysis of studies from the last decade. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 632318, 2021.

YANG, Qiwen *et al.* Anemia in heart failure: A perspective from 20-year bibliometric analysis. **International Journal of General Medicine**, p. 1845-1860, 2024.